

**GHID DE MANAGEMENT AL ACCIDENTULUI VASCULAR
CEREBRAL ISCHEMIC ȘI ACCIDENTULUI ISCHEMIC
TRANZITOR 2008**

**Comitetul Executiv al Organizației Europene de Accident
Vascular Cerebral (European Stroke Organization – ESO) și
Comitetul de Redactare ESO**

Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germania; Marie-Germaine Bousser, Paris, Franța;
Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie; Philip Bath, Nottingham, Marea Britanie;
Michael Brainin, Krems, Austria; Valeria Caso, Perugia, Italia; Álvaro Cervera,
Barcelona, Spania; Angel Chamorro, Barcelona, Spania; Charlotte Cordonnier,
Lille, Franța; László Csiba, Debrețin, Ungaria; Antoni Davalos, Barcelona,
Spania; Hans- Christoph Diener, Essen, Germania; José Ferro, Lisabona,
Portugalia; Werner Hacke, Heidelberg, Germania; Michael Hennerici, Mannheim,
Germania; Markku Kaste, Helsinki, Finlanda; Peter Langhorne, Glasgow, Marea
Britanie; Kennedy Lees, Glasgow, Marea Britanie; Didier Leys, Lille, Franța; Jan
Lodder, Maastricht, Olanda; Hugh S. Markus, Londra, Marea Britanie; Jean-Louis
Mas, Paris, Franța; Heinrich P. Mattle, Berna, Elveția; Keith Muir, Glasgow,
Marea Britanie; Bo Norrving, Lund, Suedia; Victor Obach, Barcelona, Spania;
Stefano Paolucci, Roma, Italia; E Bernd Ringelstein, Münster, Germania; Peter
D. Schellinger, Erlangen, Germania; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlanda; Veronika
Skvortsova, Moscova, Rusia; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg,
Suedia; Lars Thomassen, Bergen, Norvegia; Danilo Toni, Roma, Italia; Rüdiger
von Kummer, Dresda, Germania; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Suedia;
Marion F. Walker, Nottingham, Marea Britanie; Joanna Wardlaw, Edinburgh,
Marea Britanie

Adresa de corespondență:

Werner Hacke MD PhD
Department of Neurology
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg Germania

Acest ghid a fost tradus in limba romana de catre Conf. Dr. Cristina Tiu, Dr. Florina Antochi si Dr. Mihai Vasile, iar traducerea a fost validata de catre Societatea de Neurologie din Romania.

Cuvinte cheie:

Guidelines, Stroke, Prevention, Education, Stroke Unit, Imaging, Acute Treatment, Rehabilitation

ACI – artera carotidă internă

ACM – artera cerebrală medie

ADC – coeficient de difuzie aparentă (apparent diffusion coefficient)

ADL – activitățile vieții curente (activities of daily living)

AIT – accident ischemic tranzitor

AOS – apnee obstructivă de somn

AR – risc absolut (absolute risk)

ARM – C – angiografie RM cu substanță de contrast

CI – interval de încredere (confidence interval)

CT – tomografie computerizată (computed tomography)

CTA – angiografie prin tomografie computerizată (computed tomography angiography)

CV – cardiovascular

DSA – angiografie cu substrație digitală (digital subtraction angiography)

DTC – Doppler transcranian

DU – departamentul de urgențe

DWI – imagistică de difuzie prin rezonanță magnetică (diffusion-weighted imaging)

EAC – endarterectomie carotidiană

ECG – electrocardiografie

EEG – electroencefalografie

EFNS – Federația Europeană a Societăților de Neurologie (European Federation of Neurological Societies)

EP – embolie pulmonară

ESO – Organizația Europeană de Accident Vascular Cerebral (European Stroke Organization)

ETE – ecocardiografie transesofagiană

ETT – ecocardiografie transtoracică

EUSI – Inițiativa Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral (European Stroke Initiative)

FA – fibrilație atrială

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

FOP – foramen ovale patent

GCP – bună practică clinic (good clinical practice)

GEP – gastrostomă enterală percutanată

HGMM – heparină cu greutate moleculară mică

HIC – hemoragie intracerebrală

HNF – heparină nefracționată

HR – raport de risc (hazard ratio)

INR – raport internațional normalizat (international normalized ratio)

ISRS – inhibitor selectiv al recaptării serotoninei

iv – intravenos

LCR – lichid cefalorahidian

LDL – lipoproteină cu densitate mică (low density lipoprotein)

mRS – scor Rankin modificat

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NG – nazogastric

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Ghid ESO de Management al Accidentului Vascular Cerebral Ischemic 2008

NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NNH – numărul de pacienți de tratat pentru a provoca un efect advers (numbers needed to harm)

NNT – numărul de pacienți necesari a fi tratați pentru a evita un eveniment (numbers needed to treat)

OR – odds ratio (raportul cotelor)
PIC – presiune intracraniană
PUK – pro-urokinază
QTc – interval QT corectat pentru frecvența cardiacă
RR – risc relativ
rtPA – activator tisular al plasminogenului recombinat
SAC – stentarea arterei carotide
SCR – studiu clinic randomizat
SMU – servicii medicale de urgență
TA – tensiune arterială
TVP – tromboză venoasă profundă

Prefață

Acest articol reprezintă actualizarea Recomandărilor de management al accidentului vascular cerebral elaborate de Inițiativa Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral (EUSI), care au fost inițial publicate în anul 2000 [1, 2] și ulterior traduse în mai multe limbi incluzând spaniola, portugheza, italiana, germana, greaca, turca, lituaniana, poloneza, rusa și chineza mandarină. Prima actualizare a recomandărilor a fost publicată în 2003 [2]. În 2006 EUSI a decis ca un grup mai mare de autori să pregătească următoarea actualizare. Între timp a luat ființă o nouă Societate Europeană de Accident Vascular Cerebral, Organizația Europeană de Accident Vascular Cerebral (ESO) care a preluat sarcina de a actualiza ghidurile. În consecință noile recomandări au fost pregătite de membri atât ai fostului Comitet de Redactare al EUSI cât și ai ESO (vezi anexa). Membrii grupului de redactare s-au reunit la Heidelberg, Germania pentru 3 zile în decembrie 2007 pentru a finaliza noile recomandări. Membrii Comitetului de Redactare au fost împărțiți în 6 grupuri pentru subiecte diferite. Fiecare grup a fost prezidat de doi colegi, și a inclus până la încă cinci experți. Pentru a evita subiectivismul sau conflictele de interese niciunul dintre președinți

nu a fost implicat major în studii clinice sau alte studii discutate în grupul respectiv. În plus, un formular detaliat de declarare a conflictelor de interese se află în dosarul editorului revistei și este atașat versiunii electronice a acestui articol. Totuși, datorită numărului mare de autori, declarațiile detaliate nu se regăsesc în articolul tipărit.

Aceste ghiduri acoperă atât accidentul vascular cerebral ischemic cât și accidente ischemice tranzitorii (AIT), care sunt acum considerate ca fiind o singură entitate. Dacă recomandările diferă pentru cele două afecțiuni, se va menționa în mod explicit; dacă nu, recomandările sunt valabile pentru ambele afecțiuni. Există sau sunt în pregătire ghiduri separate pentru hemoragia intracerebrală [3] și hemoragia subarahnoidiană. Clasele de evidență și nivelurile de recomandări folosite în aceste ghiduri sunt definite în funcție de criteriile Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS) (Tabelul 1, Tabelul 2). Manuscrisul acoperă adresarea pacienților și managementul în urgență, serviciile de unitate neurovasculară, diagnosticul, prevenția primară și secundară, tratamentul general al accidentului vascular cerebral, tratamentele specifice incluzând managementul acut, managementul complicațiilor și recuperarea. Modificările ghidurilor antrenate de publicarea de noi date vor fi continuu incluse în versiunea on-line care se găsește pe website-ul ESO (www.eso-stroke.org).

Cititorul este sfătuit să utilizeze versiunea on-line în luarea deciziilor importante.

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate pe plan mondial [4]. Există diferențe de prevalență, incidență și mortalitate între țările din Estul și respectiv Vestul Europei. Aceste diferențe pot fi explicate prin diferențele între factorii de risc, în special a hipertensiunii arteriale, ducând la apariția unor AVC mai severe în țările din Estul Europei [5]. Între țările din vestul Europei se observă diferențe regionale. AVC reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate și dizabilitate pe termen lung

în Europa, iar modificările demografice au dus la o creștere atât a incidenței cât și a prevalenței acestei.

AVC reprezintă a doua cauză de apariție a demenței și cea mai frecventă cauză de epilepsie la vârstnici, precum și o cauză frecventă de depresie [6, 7].

Mai multe ghiduri și recomandări cu privire la managementul AVC sau de management al unor aspecte specifice ale AVC-ului au fost publicate în ultimul deceniu [2, 8-18]. Mai recent, declarația revizuită de la Helsingborg s-a focalizat asupra standardelor de îngrijire și asupra nevoilor de cercetare din Europa [19]. În viitor, o armonizare globală a ghidurilor de AVC va fi în atenția Organizației Mondiale de AVC, sprijinită de ESO și de alte societăți regionale și naționale de AVC.

Informarea și educarea publicului:

Recomandări:

- Programele educaționale de creștere a capacității de identificare și recunoaștere a AVC de către populație sunt recomandate (**clasa II, nivel B**)
- Programele educaționale de creștere a capacității de identificare a AVC efectuate în rândul diferitelor categorii profesionale (paramedici și medici de urgență) sunt recomandate (**clasa II, nivel B**)

Conceptul “timpul înseamnă creier” înseamnă că tratamentul AVC –ului trebuie să fie considerat o urgență. De aceea, evitarea întârzierilor trebuie să fie principalul deziderat în faza acută prespitalicească a managementului accidentului vascular cerebral. Aceasta are multiple implicații în ceea ce privește recunoașterea semnelor și simptomelor accidentului vascular cerebral de către pacient, rude sau de către cei prezenți, natura primului contact medical și mijloacele de transport la spital.

Întârzierile în timpul managementului acut al AVC au fost identificate la diferite niveluri [20]:

- La nivel populațional – întârzieri în recunoașterea simptomelor de AVC și în contactarea serviciilor de urgență
- La nivelul serviciilor de urgență și medicilor de urgență unde pacienții cu AVC nu au prioritate
- La nivel spitalicesc datorită întârzierilor în efectuarea imagisticii cerebrale și a îngrijirii ineficiente din spital

O mare parte din timp se pierde în afara spitalului [21]: pentru pacienții cu AVC din Portugalia ce se prezintă la spitale universitare, aceste cauze extraspitalicești reprezintă aproximativ 82% din cauzele de întârziere a tratamentului [22]. Studiile au identificat factori demografici, sociali, culturali, comportamentali și clinici asociați cu o întârziere, prin prelungirea timpului prespitalicesc, factori care vor trebui să reprezinte ținte ale campaniilor educaționale [23, 24].

Intervalul de timp scurs de la debutul simptomatologiei până la apelarea serviciilor medicale reprezintă partea predominantă a întârzierii de cauză prespitalicească [25-28]. Principalele motive pentru contactarea întârziată sunt reprezentate de lipsa de recunoaștere a simptomelor de AVC, a gradului lor de severitate dar și un grad de refuz al bolii și speranța că simptomele se vor ameliora. Acest lucru sugerează că acțiunea de educare a populației în recunoașterea simptomelor de AVC și schimbarea atitudinilor față de AVC-ul acut , pot reduce timpul scurs de la debutul simptomatologiei și până la implicarea serviciilor medicale de urgență.

De cele mai multe ori contactul este realizat de un membru al familiei și mai rar de pacient [28-30]. Astfel, inițiativele de informare și educare trebuie să fie direcționate atât asupra pacienților cu risc crescut de AVC dar și asupra persoanelor din jurul acestora.

Recunoașterea AVC-ului depinde atât de factorii demografici și socio-culturali cât și de nivelul de cunoștințe al personalului medical. Cunoașterea semnelor de alarma pentru AVC variază foarte mult, în funcție de

simptomatologie și depinde și de modul de formulare a întrebărilor (adică deschise sau cu variante multiple) [31, 32].

În timp ce marea majoritate a populației consideră că AVC-ul este o urgență care necesită îngrijire medicală imediată, în realitate doar până la 50% dintre ei cheama serviciile medicale de urgență. În multe cazuri primul contact cu aceste servicii medicale de urgență se face printr-un membru al familiei sau prin medicul de familie. În unele studii, între 45 și 48% dintre pacienți au fost trimiși prin intermediul unui medic de familie [29,33-36].

Mai multe studii au arătat că între 33 și 50% dintre pacienți își recunosc propriile simptome de AVC. Există diferențe importante între cunoștințele teoretice privind AVC-ul și reacția acută în caz de AVC. Unele studii au arătat că pacienții cu o bună cunoaștere a simptomelor de AVC nu ajung mai devreme la spital.

Cele mai frecvent utilizate surse de informații sunt mass-media [37-39], rudele sau prietenii cu cunoștințe în domeniu, foarte rar apelându-se la surse de informare precum tratatele medicale sau medicii generalisti [40-44]. Sursele de informare apelate variază cu vârsta; astfel, vârstnicii obțin informații din campaniile de sănătate sau de la medicul generalist, în timp ce tinerii preferă informațiile de la TV [38-40].

Studiile intervenționale au măsurat efectul educației în recunoașterea simptomelor de AVC. Opt studii non-randomizate au măsurat impactul măsurilor educaționale asupra întârzierilor prespitalicesti și asupra efectuării trombolizei [45-52]. În șase studii intervenția a fost un program educațional combinat adresat populației, cadrelor medicale și paramedicalor, în timp ce în 2 studii aceste programe educaționale s-au adresat doar populației. Doar unul dintre proiecte a inclus și un grup de control (TLL Temple Foundation Stroke Project) [50, 51]. Toate studiile au avut un design pre- și post-AVC. Utilizarea trombolizei a crescut după desfășurarea programului educațional în grupul intervențional al studiului Temple, dar doar pentru următoarele 6 luni după finalizarea programului [51]. Acest aspect sugerează faptul că programele educaționale populaționale trebuie să fie repetate pentru a menține o atenție crescută a populației asupra AVC-ului.

Programele educaționale trebuie să vizeze atât paramedicii cât și personalul din departamentul de urgență, astfel încât să îmbunătățească identificarea și să grăbească transferul către spital [53]. Programele destinate paramedicilor cresc cunoștințele despre AVC, deprinderile clinice și capacitatea de comunicare și scad întârzierile de cauze prespitalicești [54].

Programele de educație privind noțiunile de bază în AVC destinate studenților la medicină din primul an de facultate au fost asociate cu un grad crescut de reținere a cunoștințelor [55]. Valoarea educațională a programelor postuniversitare este una general recunoscută, dar programele de educație destinate specialiștilor în AVC sunt extrem de heterogene în țările europene. Cu scopul de a compensa această heterogenitate și de a crește numărul de specialiști în îngrijirea AVC, unele țări precum Marea Britanie și Franța au dezvoltat și implementat o curiculă națională. Alte țări au optat doar pentru o educare în cadrul pregătirii generale în specialitate. În scopul armonizării programelor educaționale au fost dezvoltate un Program European de Master (<http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>) precum și un program anual de școli de vară dedicate îngrijirii AVC-ului (<http://www.eso-stroke.org/>) .

ÎNDRUMAREA ȘI TRANSFERUL PACIENTILOR

Recomandări:

- **Contactarea imediată și preluarea cu prioritate a apelurilor în dispecceratul serviciului medical de urgență (clasa II, nivel B)**
- **Transportul prioritar cu anunțarea în prealabil a spitalului (extern sau intern) este recomandabil (clasa III, nivel B)**
- **Pacienții cu suspiciune de AVC trebuie să fie transportați fără întârziere la cel mai apropiat centru medical cu unitate de urgențe neuro-vasculare și care să poată să îi administreze tratamentul cât mai rapid (clasa III, nivel B)**

- **Dispecerii și personalul de pe ambulanță, instruiți, trebuie să fie capabili să recunoască semnele incipiente de AVC, apelând la instrumente simple precum testul Face-Arm-Speech (clasa IV, GCP)**
- **Este recomandabil triajul imediat în departamentul de urgență, evaluarea clinică, de laborator și imagistică, diagnosticul corect, decizia terapeutică și administrarea tratamentului de urgență la spitalul primitor (clasa III,nivel B)**
- **In cazul zonelor rurale sau cu acces dificil trebuie să existe posibilitatea unui transfer aerian pentru îmbunătățirea accesului la tratament (clasa III, nivel C)**
- **Trebuie să fie disponibile programe de telemedicină pentru zonele rurale (clasa II, nivel B)**
- **Pacienții cu suspiciune de AIT trebuie să fie transportați fără întârziere la o clinică specializată în AIT sau la un centru medical cu unitate de urgențe neurovasculare care să poată oferi o evaluare expertă și un tratament de urgență (clasa III,nivel B)**

Tratamentul de succes pentru pacientul cu AVC trebuie să înceapă prin recunoașterea de către populația generală cât și de specialiști a faptului că acesta reprezintă o urgență medicală, similar cu Infarctul de miocard sau traumatismele [56]. În practică se cunoaște că majoritatea pacienților cu AVC ischemic nu primesc tratament cu activator recombinat de plasminogen tisular (rtPA) deoarece nu ajung în timp util la spital [22, 36 ,57 ,58]. Îngrijirea în urgență a pacienților cu AVC acut depinde de funcționarea unui lanț alcătuit din 4 pași:

- Recunoașterea rapidă și reacționarea rapidă în fața semnelor de AVC sau AIT
- Apelarea imediată și preluarea prioritară la nivelul serviciilor medicale de urgență

- Transportul prioritar și anunțarea în prealabil a spitalului ce va primi pacientul
- Triaajul clinic imediat la camera de gardă, evaluarea clinica, de laborator și imagistică, diagnosticul corect și tratamentul adecvat la spitalul primitor

Atunci când pacientul are niște simptome ce sugerează AVC, pacientul sau familia acestuia trebuie să anunțe serviciul medical de urgență care trebuie să aibă un algoritm electronic validat pentru diagnosticul de AVC prin intermediul întrebărilor din interviul telefonic [33, 59]. Dispecerii și paramedicii trebuie să fie capabili să pună diagnosticul de AVC apelând la instrumente simple precum testul Face-Arm-Speech [60]. Ei trebuie să identifice și să ofere ajutor adecvat pacienților ce necesită îngrijiri de urgență, deoarece pot să apară complicații precoce sau comorbidități precum alterarea stării de conștiență, convulsii, vărsături sau instabilitate hemodinamică.

Pacienții cu suspiciune de AVC trebuie să fie transportați fără întârziere la cel mai apropiat centru medical cu unitate de urgențe neurovasculare, capabil să ofere tratamentul de urgență. Pacienții cu debut al simptomelor de mai puțin de 3 ore trebuie să aibă prioritate în evaluare și transport [20]. În fiecare comunitate trebuie să se organizeze o rețea de unități de urgențe neurovasculare sau, atunci când acestea nu sunt disponibile, o rețea de centre medicale care să ofere îngrijiri pacienților cu AVC acut. Aceste rețele trebuie să fie cunoscute atât de populație cât și de sistemele de transport medical și de specialiștii din domeniul sanitar [61, 62].

Dacă un medic primește un telefon sau consultă un pacient cu suspiciune de AVC, trebuie să asigure un transport preferabil prin sistemul medical de urgență către cel mai apropiat spital cu unitate de urgențe neurovasculare, ce oferă îngrijiri specifice și tratament precoce. Dispeceratul trebuie să informeze unitatea medicală și să descrie statusul clinic al pacientului. Membrii familiei sau cunoscuții pacientului care pot să descrie debutul simptomatologiei sau antecedentele medicale ale pacientului trebuie să însoțească pacientul.

Puține studii intervenționale au examinat impactul scăderii timpului scurs de la debutul simptomatologiei până la sosirea la spital și accesibilitatea la tratament rapid pentru o proporție mare de pacienți. Marea majoritate a acestor studii au avut un design pre și post intervențional, dar niciunul nu a fost în orb sau randomizat referitor la intervenție sau la evaluarea prognosticului și nici nu au avut grup de control [23, 53]. Tipurile de intervenții au inclus programe educaționale și programe de deprinderi practice, transfer aerian, telemedicină și reorganizarea protocoalelor pre și intraspitalicești pentru pacienții cu AVC acut.

Prezentarea directă la departamentul de urgență prin intermediul ambulanței sau al serviciilor medicale de urgență reprezintă cel mai rapid mod de adresare [28, 53, 63-65]. Transportul aerian cu elicopterul poate să reducă timpul scurs între trimitere și sosirea la spital [66, 67] și promovează accesul la tromboliză în zonele rurale sau fără acces [68].

În ariile mixte urban-rural rutele aeriene și terestre pot fi comparate cu ajutorul unor reguli simple [69]. Nici un studiu nu a comparat modul de transport aerian sau terestru pentru pacienții cu AVC acut. Într-un studiu, predominant la pacienți cu traumatisme, transportul terestru a fost mai rapid pentru distanțe mai mici de 16 km de spital iar transportul aerian, cu dezavantajul unui dispecerat mai dificil, a fost mai rapid în cazul distanțelor mai lungi de 72 km [70]. Un studiu economic a arătat că transferul aerian al pacienților cu suspiciune de AVC ischemic în vederea efectuării unei eventuale trombolize, este cost-eficient [71].

Telemedicina cu echipamente de video-conferință bidirecționale ce oferă servicii de sănătate sau care asistă personalul medical aflat la distanță este o metodă fezabilă, validă și justificată de facilitare a efectuării trombolizei pentru pacienții aflați la distanță sau în spitale rurale, atunci când transportul prompt terestru sau aerian nu este posibil. Calitatea tratamentului, frecvența complicațiilor și prognosticul pe termen scurt și lung sunt similare pentru pacienții tratați cu rtPA prin intermediul unei consultații cu ajutorul telemedicinii la nivelul spitalelor locale cu cei tratați în spitale universitare [72-81].

Activarea unui cod de AVC ca o infrastructură specială cu apelarea imediată a neurologului specialist din unitatea de urgențe neurovasculare și

transferul prioritar al pacientului către acest centru s-a dovedit a fi o metodă eficientă de creștere a ponderii pacienților trombolizați și deasemenea de scurtare a întârzierii de cauze prespitalicești [82, 83].

Studiile recente comunitare și spitalicești au demonstrat un risc crescut de AVC imediat după un AIT [6, 84]. Studiile observaționale au arătat că evaluarea urgentă în cadrul unei clinici de AIT și inițierea imediată a tratamentului reduce riscul de AVC după AIT [85, 86]. Această observație subliniază nevoia unui transfer rapid al pacientului cu AIT în vederea evaluării de specialitate și inițierii tratamentului.

Managementul de urgență

Recomandări:

- Organizarea unor rețele și sisteme de îngrijire a pacienților cu AVC acut atât la nivel pre- cât și intra-spital (**clasa III, nivel C**)
- Sunt recomandate unele teste prezentate în tabelul 3 (clasa IV, nivel GCP)

Întârzierile intraspitalicești pot să ocupe 16% din totalul timpului pierdut de la debutul simptomatologiei până la efectuarea examenului CT [22]. Cauze de întârziere intraspitalicească sunt:

- Nerecunoașterea AVC –ului ca o urgență
- Transport intraspitalicesc ineficient
- Întârzieri ale evaluării medicale
- Evaluare imagistică tardivă
- Nesiguranță în ceea ce privește administrarea tromboliticului [20, 21, 24]

Protocoalele de îngrijire pot permite o organizare mai eficientă , chiar dacă o meta-analiză [87] nu a evidențiat un efect benefic al implementării lor în

practica de rutină. Aceste protocoale pot să reducă timpul petrecut de pacient de la prezentare până la departamentul medical și la imagistică [88, 89], cât și până la efectuarea trombolizei, și atunci când e cazul, timpul scurs până la efectuarea angiografiei.

Îngrijirea accidentului vascular acut trebuie să integreze și serviciile medicale de urgență, personalul de la camera de gardă și specialiștii din unitățile de urgențe neurovasculare. Comunicarea și colaborarea între personalul din serviciile medicale de urgență, departamentul de urgență și radiologi, personalul din laborator și neurologi este importantă în asigurarea efectuării unui tratament prompt [90-92]. Integrarea organizatorică a serviciului medical de urgență și a celui din departamentul de urgență a dus la creșterea utilizării trombolizei [93]. În spitalele în care pacienții nu sunt direct internați în unitățile de urgențe neurovasculare trebuie introdus un sistem care să permită departamentului de urgență prenotificarea echipei din unitatea de urgențe neurovasculare cât mai curând posibil. Informarea periodică a personalului din departamentul de urgență și a personalului din unitatea de urgențe neurovasculare pe toată durata transportului duce la o reducere a întârzierilor de cauze intraspitalicești [82, 94-96], la creșterea utilizării trombolizei [93, 94], la scăderea duratei de spitalizare [96] și la scăderea mortalității intraspitalicești [93].

Utilizarea unui instrument de recunoaștere a AVC-ului cu o acuratețe diagnostică crescută este necesară pentru un triaj rapid [97]; unele afecțiuni care mimează AVC-ul acut, precum migrena și convulsiile pot reprezenta o problemă [98, 99]. Instrumente de recunoaștere a unui AVC, precum testul Face-Arm-Speech și testul Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) pot să fie utile personalului din departamentul de urgență în recunoașterea corectă a unui AVC [60, 98, 100].

Un neurolog sau un specialist în îngrijirea AVC-ului acut trebuie să fie implicat în îngrijirea pacienților cu AVC acut și trebuie să fie disponibil în departamentul de urgență [99]. Doua studii efectuate în SUA, care și-au propus compararea îngrijirilor acordate de către neurologi și non-neurologi, au arătat că neurologii apelează la teste mai multe și mai costisitoare dar că ratele de

mortalitate intraspitalicească și la 90 de zile sunt mai mici, la fel ca și dependența la externare [101, 102]. Aceste rezultate nu pot fi extrapolate și pentru țări precum Marea Britanie unde majoritatea medicilor din unitățile de urgențe neurovasculare nu sunt neurologi dar sunt instruiți în managementul AVC-ului acut și al AIT.

Reorganizarea unităților de îngrijire a AVC-ului va duce la evitarea aglomerației în departamentele de urgență și a transporturilor inutile în cadrul spitalului. Serviciile de imagistică cerebrală trebuie să fie amplasate în apropierea unității de urgențe neurovasculare sau a departamentului de urgență, iar pacienții cu AVC-acut trebuie să aibă acces prioritar la aceste servicii [90].

Neuroradiologii trebuie și ei anunțați cât de curând posibil [90]. Într-un studiu finlandez, întârzierile intraspitalicești au fost reduse semnificativ prin mutarea aparatului de tomografie computerizată lângă departamentul de urgență și prin implementarea unui sistem de prenotificare [95]. Tromboliza trebuie inițiată în camera de tomografie sau într-o locație apropiată acesteia. În final, arteriografia trebuie să fie accesibilă atunci când tratamentul endovascular este indicat.

Protocoale tipărite de îngrijire a pacienților cu AVC acut trebuie să fie disponibile. Centrele care utilizează astfel de protocoale au o rată mai mare de utilizare a trombolizei [93]. Implementarea unor scheme de îmbunătățire continuă a calității îngrijirilor poate diminua întârzierile intraspitalicești [81, 103]. Este necesară definirea și măsurarea unor indicatori de calitate a îngrijirii pentru fiecare instituție, indicatori ce au fost de curând elaborați pentru rețele regionale sau naționale de îngrijiri. Un minimum constă în monitorizarea timpului scurs de la sosirea pacientului la departamentul de urgență până la efectuarea examenului imagistic, cât și a timpului scurs între sosirea pacientului cu AVC și instituirea tratamentului.

Deși doar o mică parte din pacienții cu AVC acut se prezintă într-o stare iminent amenințătoare de viață, cei mai mulți dintre pacienți au comorbidități semnificative. Semnele și simptomele care pot prezice eventuale complicații ulterioare, cum sunt infarctul cerebral masiv, transformarea hemoragica sau un

AVC recurent, precum și condițiile medicale cum sunt criza hipertensivă, coexistența infarctului miocardic, pneumonia de aspirație, insuficiența cardiacă sau renală trebuie recunoscute cât mai rapid.

Severitatea AVC-ului trebuie să fie evaluată de personal instruit, utilizând scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [104].

Examinarea inițială trebuie să includă:

- Observarea respirației și a funcției pulmonare
- Semne precoce de disfagie, preferabil cu ajutorul unor teste de evaluare validate [105]
- Evaluarea bolii cardiace concomitente
- Evaluarea tensiunii arteriale și a ritmului cardiac
- Determinarea saturației arteriale a oxigenului utilizând pulsoximetria în infraroșu atunci când este posibil

Simultan trebuie prelevate probe biologice pentru analizele de biochimie sangvină: glicemie, coagulogramă și hemoleucogramă și trebuie montată o linie de abord venos. Examinarea clinică trebuie completată cu un istoric medical care să includă factorii de risc pentru AVC, boli cardiace, medicație asociată, afecțiuni care predispun la complicații hemoragice și semne ale unor afecțiuni care mimează AVC-ul. Un istoric de consum de droguri sau de contraceptive orale, de infecții, de traumatisme sau de migrenă poate da indicii importante, mai ales la pacienții tineri.

SERVICIILE ȘI UNITĂȚILE DE URGENȚE NEUROVASCULARE

RECOMANDARI

- Este recomandabil ca toți pacienții cu AVC să fie tratați într-o unitate de urgențe neurovasculare (clasa I , nivel A)
- Este recomandabil ca sistemele de servicii medicale să se asigure că toți pacienții cu AVC acut au acces la servicii medicale și chirurgicale de înaltă tehnologie atunci când acestea sunt necesare (clasa III, nivel B)

- Dezvoltarea unor rețele clinice care să includă și telemedicina este recomandată în vederea extinderii accesului la îngrijirile specializate de înaltă tehnologie (clasa II, nivel B)

Asigurarea serviciilor de îngrijire a AVC-ului

Toți pacienții cu AVC acut necesită îngrijiri de specialitate multidisciplinare în cadrul unei unități de urgențe neurovasculare, iar o parte selecționată dintre acești pacienți necesită intervenții suplimentare de înaltă tehnologie. Serviciile de sănătate trebuie să stabilească infrastructura necesară oferirii acestor intervenții tuturor pacienților care au nevoie de ele; singurul motiv pentru a exclude pacienți din unitatea de urgențe neurovasculare fiind condiția lor medicală care nu garantează managementul activ. Documentele recente de consens [11, 106] au stabilit rolul centrelor primare și multidisciplinare, de integrare a îngrijirii AVC (Tabelul 4).

Centrele primare de urgențe neurovasculare sunt definite ca fiind centre cu dotarea necesară de personal, infrastructură, experiență și programe astfel încât să asigure metode de diagnostic și de tratament adecvate pentru majoritatea pacienților cu AVC. Unii pacienți cu afecțiuni rare, AVC complicate sau cu afecțiuni multisistemice ar putea necesita îngrijiri specializate și resurse care nu sunt disponibile în centrele primare de urgențe neurovasculare.

Centrele multidisciplinare pentru pacienții cu AVC sunt definite ca centre care oferă atât servicii de diagnostic și tratament adecvate pentru majoritatea pacienților cu AVC, cât și acces la tehnologii medicale și chirurgicale avansate (metode noi de diagnostic și reabilitare, teste specializate, monitorizare automată a unor parametri fiziologici, radiologie intervențională, chirurgie vasculară și neurochirurgie).

Organizarea unor rețele clinice utilizând telemedicina este recomandată pentru a facilita accesul la opțiuni de tratament nedisponibile în spitalul în care s-a internat pacientul. Administrarea de rtPA utilizând consultația cu ajutorul telemedicinii este fezabilă și sigură [107]. Rețelele clinice ce utilizează sisteme de telemedicină au dus la creșterea utilizării rtPA-ului [80, 108] și au dus la o mai bună îngrijire a pacienților cu AVC acut și la rezultate clinice mai bune [80].

Unitatea de urgențe neurovasculare

O sinteză sistematică recentă a literaturii științifice a confirmat reducerea semnificativă a deceselor (reducere absolută de 3%), a dependenței (creștere de 5% a supraviețuitorilor independenți) și a nevoii de instituționalizare (reducere de 2%) pentru pacienții îngrijiți în unitățile de urgențe neurovasculare, comparativ cu cei îngrijiți în secții obișnuite.

Toate tipurile de pacienți, indiferent de sex, vârstă, subtip de AVC și severitate a AVC-ului, par să beneficieze de îngrijirea în unitatea de urgențe neurovasculare [61, 109]. Aceste rezultate au fost confirmate de studiile observaționale ample asupra practicilor de rutină [110-112]. Chiar dacă îngrijirile în unitatea de urgențe neurovasculare sunt mai costisitoare decât tratamentul într-o secție de neurologie generală sau de medicină internă, ele reduc costurile de îngrijire spitalicească postacut [113, 114] și sunt cost-eficiente [115-118].

O unitate de urgențe neurovasculare necesită un spațiu dintr-o secție de spital, în care să fie tratați în exclusivitate sau aproape în exclusivitate pacienții cu AVC și care să fie dotată cu echipe medicale multidisciplinare [61]. Echipa trebuie să fie compusă din medici, asistente medicale, fizioterapeuți, specialiști în terapie ocupațională, logopezi și asistenți sociali [119]. Echipa multidisciplinară trebuie să funcționeze într-un mod coordonat, să aibă întâlniri periodice în care să stabilească planul de îngrijiri ce urmează a fi aplicat. Trebuie puse la dispoziție programe periodice de educare și training al personalului. [119].

În studiile desfășurate au existat următoarele componente tipice ale unității de urgențe neurovasculare [119]:

- Metode de diagnostic și evaluare, inclusiv imagistică (CT, IRM) și metode de stabilire rapidă a nevoilor de nursing și de tratament
- Îngrijiri medicale instituite rapid, constând în mobilizare precoce, prevenirea complicațiilor și tratamentul hipoxiei, hiperglicemiei, febrei și deshidratării
- Reabilitare continuă ce implică echipe multidisciplinare coordonate, și evaluarea precoce a nevoilor de îngrijiri după externare

Atât unitățile primare cât și cele multidisciplinare internează pacienți în acut și continuă tratamentul pentru câteva zile. Unitățile de recuperare a AVC-ului internează pacienții după 1- 2 săptămâni de la debutul AVC-ului și continuă tratamentul și recuperarea pentru câteva săptămâni dacă este necesar. Majoritatea dovezilor științifice privind eficiența provin din studiile ce au inclus atât centre multidisciplinare de îngrijire cât și centre de neuroreabilitare [61, 120]. Echipe mobile de îngrijire a AVC-ului, care să ofere asistență în mai multe secții probabil că nu îmbunătățesc semnificativ prognosticul și nu pot fi recomandate [121]. Aceste echipe au fost organizate de obicei în spitale în care nu era disponibilă o unitate de urgențe neurovasculare.

Unitățile de urgențe neurovasculare trebuie să aibă o suprafață suficientă astfel încât să poată oferi îngrijiri multidisciplinare pe toată durata spitalizării. Spitalele mai mici pot îndeplini acest deziderat cu o singură unitate multidisciplinară, în schimb spitalele mari pot necesita o rețea de îngrijiri care să încorporeze unități de urgență și de recuperare separate.

Diagnosticul

Diagnosticul imagistic :

Recomandări :

- La pacienții cu suspiciune de AVC sau AIT se recomandă CT cranian de urgență (clasa I) sau alternativ IRM (clasa II) (nivel A)
- Dacă este utilizat IRM-ul se recomandă includerea în examinare și secvențelor de difuzie (DWI) și a secvențelor T2-ponderate cu gradient echo (clasa II, nivel A)
- La pacienții cu AIT, AVC minor sau cu remisiune spontană rapidă, se recomandă efectuarea de urgență a investigațiilor diagnostice, inclusiv imagistică vasculară de urgență (ultrasonografie, angiografie CT sau angiografie IRM) (clasa I, nivel A)

Investigația imagistică a creierului și a vaselor cerebrale este crucială în evaluarea pacienților cu AVC și AIT. Imagistica cerebrală diferențiază AVC-ul ischemic de hemoragiile intracraniene, de afecțiunile care mimează AVC, identifică tipul de AVC ischemic și uneori și etiologia AVC; poate uneori să distingă zonele de țesut cerebral afectate ireversibil de cele care s-ar putea recupera, ghidând astfel tratamentul de urgență și pe cel ulterior și ar putea ajuta la evaluarea prognosticului. Imagistica vasculară poate să identifice localizarea și cauza obstrucției arteriale și identifică pacienții cu risc crescut de recurență a AVC.

Principii generale

Pacienții cu AVC trebuie să aibă acces prioritar la imagistică cerebrală, deoarece timpul este crucial. La pacienții cu suspiciune de AIT sau AVC, examinarea generală și neurologică, urmată de imagistica cerebrală diagnostică trebuie să fie efectuată imediat la sosirea pacientului la spital astfel încât tratamentul să fie inițiat prompt. Investigarea AIT este la fel de urgentă, deoarece până la 10 % din acești pacienți vor suferi un AVC în următoarele 48 de ore. Accesul imediat la imagistică este facilitat de anunțarea din faza prespital și de buna comunicare cu serviciul de imagistică: serviciul de urgență neurovasculară

trebuie să lucreze împreună cu departamentul de imagistică pentru planificarea utilizării cât mai eficiente a resurselor.

Imagistica diagnostică trebuie să fie sensibilă și specifică în detectarea patologiei AVC, în special în faza inițială a AVC –ului. Trebuie să ofere imagini de încredere și care să fie fezabile tehnic pentru pacienții cu AVC acut. Examenul neurologic bine ținut, rapid este necesar în stabilirea tipului de metodă diagnostică ce va fi utilizată. Alegerea acesteia trebuie să țină cont uneori și de situația medicală a pacientului [122]. De exemplu, până la 45 % din pacienții cu AVC sever pot să nu tolereze efectuarea examenului IRM cerebral datorită stării clinice sau contraindicațiilor [123-125].

Imagistica la pacienții cu AVC acut:

Pacienții internați în primele 3 ore de la debutul AVC pot fi candidați pentru efectuarea trombolizei intravenoase [126]; examenul CT cerebral este de obicei suficient pentru a ghida tromboliza de rutină. Pacienții internați mai târziu pot fi candidați pentru studiile clinice care testează posibilitatea extinderii ferestrei terapeutice pentru tromboliză în AVC sau testează alte strategii de reperfuzie experimentale.

Examenul CT cerebral este disponibil în general, identifică majoritatea afecțiunilor care mimează AVC, distinge AVC ischemic de cel hemoragic în primele 5-7 zile[127-129]. Examenul CT cerebral imediat este metoda imagistică cea mai cost-eficientă pentru pacienții cu AVC acut [130], dar nu este o metodă sensibilă pentru hemoragia veche. În general, CT cerebral este mai puțin sensibil în comparație cu IRM cerebral dar este la fel de specific pentru detectarea modificărilor ischemice precoce [131].

Două treimi din pacienții cu AVC moderat sau sever au modificări ischemice vizibile în primele câteva ore [131-135], dar nu mai mult de 50 % din pacienții cu AVC minor au o leziune ischemică vizibilă relevantă la examenul CT cerebral, în special în primele câteva ore de la debutul AVC [136]. Perfecționarea în identificarea modificărilor ischemice precoce pe examenul CT cerebral [135,

137, 138] și utilizarea sistemelor de scor [134] a dus la îmbunătățirea detecției modificărilor ischemice precoce.

Modificările precoce pe examenul CT cerebral în AVC ischemic includ scăderea atenuării razelor X la nivel tisular, edem tisular cu ștergerea spațiilor lichidiene și hiperatenuarea arterială, ceea ce indică prezența trombului intraluminal cu mare specificitate [139]. CT cerebral este înalt specific pentru identificarea precoce a leziunilor cerebrale ischemice [132, 140, 141]. Prezența semnelor precoce de ischemie pe CT nu trebuie să excludă pacienții de la efectuarea trombolizei în primele 3 ore de la debutul AVC, chiar dacă pacienții cu o leziune hipodensă ischemică ce depășește mai mult de o treime din teritoriul arterei cerebrale medii (ACM), beneficiază mai puțin de efectele trombolizei [126, 134, 135, 142, 143].

Unele centre medicale preferă de rutină utilizarea IRM ca investigație de primă intenție pentru diagnosticul AVC acut. Examenul IRM cu secvențele de difuzie are avantajul unei sensibilități crescute în detectarea modificărilor ischemice precoce comparativ cu CT cerebral [131]. Această sensibilitate crescută este utilă mai ales în diagnosticul AVC în teritoriul vascular posterior, infarctelor cerebrale de tip lacunar sau a infarctelor corticale mici. IRM poate să detecteze și hemoragiile mici și vechi pentru o perioadă mai lungă de timp atunci când utilizăm secvențele T2 cu gradient echo [144]. Uneori secvențele de difuzie pot să fie negative la pacienții cu AVC definit [145].

Restricția de difuzie pe secvențele DWI, măsurate prin coeficientul de difuzie aparentă (ADC) nu este 100% specifică pentru leziunile cerebrale ischemice. Deși țesutul ce apare anormal pe secvențele de difuzie de cele mai multe ori progresează către infarctizare el se poate totuși recupera, ceea ce demonstrează că secvențele de difuzie nu arată numai țesutul afectat definitiv [146, 147]. Țesutul cu o reducere moderată a valorilor coeficientului de difuzie aparentă poate fi lezat iremediabil, astfel încât acest coeficient nu poate diferenția țesutul cerebral mort de cel viabil [148,149].

Alte secvențe IRM (T2, FLAIR, T1) sunt mai puțin sensibile în detectarea precoce a leziunilor cerebrale ischemice.

IRM este în mod deosebit important la pacienții cu AVC acut cu prezentări mai puțin tipice, varietăți de AVC și etiologii rare, sau la pacienții la care suspiciunea unei cauze ce mimează AVC este bănuită, dar nu a putut fi decelată prin efectuarea CT.

Dacă este suspectată disecția arterială, IRM în regiunea gâtului cu secvențe T1 cu supresie pentru grăsime este necesar pentru detectarea hematomului intramural.

IRM cerebral este mai puțin potrivit pentru pacienții agitați și pentru cei care vomită și pot să aspire. Dacă este necesar, îngrijirile de urgență trebuie să fie continuate chiar și în momentele de efectuare a examenului imagistic, mai ales în cazul pacienților cu AVC sever și care devin hipoxici în poziția clinostatică din timpul examinării imagistice [125]. Riscul de aspirație este crescut la cea mai mare parte a pacienților care nu își pot proteja căile respiratorii.

Imagistica de perfuzie prin CT sau IRM și angiografia pot să fie utilizate la anumiți pacienți cu AVC ischemic (de exemplu cu fereastră terapeutică neclară, internare tardivă), fiind utilă în stabilirea indicației de tromboliză, chiar dacă nu există dovezi științifice care să arate dacă anumite modele de perfuzie pot beneficia mai mult sau mai puțin de tromboliză [150-153]. Anumiți pacienți cu ocluzii arteriale intracraniene pot fi candidați pentru tromboliza intraarterială, chiar dacă sunt puține dovezi științifice care să sprijine această strategie terapeutică [154, 155]. Pacienții cu obstrucții combinate ale arterei carotide interne și ale arterei cerebrale medii au șanse mai mici de restabilire a fluxului arterial prin efectuarea trombolizei intravenoase, comparându-i cu pacienții cu obstrucție izolată a ACM [156]. La pacienții cu obstrucție a trunchiului arterei cerebrale medii, frecvența bolii ocluzive extracraniene severe în teritoriul carotidian este mare [157, 158].

Mismatch-ul dintre volumul de țesut cerebral cu hipoperfuzie critică (ce se poate recupera după reperfuzie) și volumul de țesut infarctizat (care nu se recuperează chiar după reperfuzie), poate fi detectat cu secvențele IRM de difuzie/perfuzie, având uneori însă validitate moderată [159]; această metodă nu are dovezi de îmbunătățire a răspunsului la tromboliză în primele 9 ore [160].

Există mai multe păreri cu privire la metodele de identificare a leziunilor cerebrale ischemice ireversibile și de a defini afectarea critică a fluxului cerebral [150, 153, 161]. Cuantificarea perfuziei prin examen IRM este una problematică [162], în prezent existând mai multe asocieri între parametrii de perfuzie și rezultatele clinice și radiologice [150].

Scăderea fluxului cerebral la examenul CT cerebral este asociată cu afectarea ulterioară a țesutului cerebral [151, 152], dar valoarea terapeutică a imaginilor CT de perfuzie nu este încă stabilită. Chiar dacă extinderea infarctului cerebral apare într-o proporție mare la pacienții cu mismatch, mai mult de 50 % din pacienții fără mismatch pot să aibă o creștere a zonei de infarct și astfel ar putea beneficia de salvarea țesutului [153, 163].

Mismatch-ul “imagistic/clinic”, adică neconcordanța dintre extensia leziunilor vizibile la secvențele de perfuzie sau CT și extensia lezională așteptată prin prisma severității deficitului neurologic, a dus la rezultate multiple [164, 165]; astfel, nici imaginile de perfuzie prin CT sau IRM nici conceptul de mismatch nu pot fi recomandate pentru deciziile terapeutice de rutină.

Microhemoragiile sunt prezente în secvențele T2* IRM la mai mult de 60 % din pacienții cu AVC hemoragic și sunt asociate cu vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, leucoaraioză, accidente vasculare cerebrale lacunare și angiopatie amiloidă [166]. Incidența hemoragiei intracraniene simptomatice în urma trombolizei la pacienții cu AVC ischemic nu a fost mai mare la cei care aveau microhemoragii cerebrale pe secvențele T2* ale IRM înaintea inițierii tratamentului [167].

Imagistica vasculară trebuie efectuată rapid pentru identificarea pacienților cu stenoze arteriale simptomatice severe care ar putea beneficia de endarterectomie sau angioplastie. Imagistica neinvazivă prin ecografie Doppler color a arterelor extracraniene și intracraniene, angiografia CT (CTA) sau angiografia RM cu substanță de contrast (ARM-C) sunt disponibile. Aceste investigații sunt relativ lipsite de riscuri, pe când angiografia intraarterială are un risc de 1-3% de a produce AVC la pacienții cu leziuni carotidiene simptomatice [168, 169]. Angiografia cu substrație digitală (DSA) poate fi necesară în anumite

circumstanțe, de exemplu atunci când alte teste au fost neconcludente. Ecografia carotidiană, ARM și CTA vizualizează stenoza carotidiană. Sintezele articolelor din literatură și meta-analizele informațiilor individuale ale pacienților au indicat că ARM cu substanță de contrast (ARM-C) este cel mai sensibil și mai specific test imagistic non-invaziv pentru stenoza arterelor carotide, urmat îndeaproape de ecografia Doppler și CTA; ARM fără substanță de contrast fiind cea mai puțin concludentă [170, 171].

Anumite date sugerează că AIT vertebro-bazilar și AVC minor sunt asociate cu un risc înalt de AVC recurent [172]. Diagnosticul prin ecografie a vaselor vertebrale extracraniane este util, dar ecografia intracraniană a sistemului vertebro-bazilar poate da rezultate false datorită specificității scăzute. Puține date sugerează faptul că ARM cu substanță de contrast și CTA oferă imagini mai bune ale arterelor vertebrale intracraniene și ale arterei bazilare în mod non-invaziv [173].

Spre deosebire de alte teste imagistice, ecografia este rapidă, non-invazivă și poate fi efectuată folosind aparate portabile. De aceea este aplicabilă la pacienții care nu pot coopera pentru ARM sau CTA [158]. Totuși, numai examinările Doppler oferă de obicei informații limitate, sunt dependente de investigator și necesită operatori experimentați, dar permit măsurători repetate la patul bolnavului.

Ecografia Doppler transcraniană (TCD) este utilă în diagnosticul anomaliilor arterelor cerebrale mari de la baza creierului. Totuși între 7 și 20% din pacienții cu AVC acut, mai ales cei în vârstă și cei din anumite grupuri etnice nu au o fereastră acustică adecvată [174, 175]. Această problemă poate fi redusă considerabil prin folosirea agenților ecografici de contrast, care permit, de asemenea, și studii de perfuzie în faza acută [176-178] dar și monitorizarea continuă a răspunsurilor hemodinamice cerebrale [179].

Combinarea tehnicilor imagistice cerebrale și ARM dă rezultate excelente similare cu DSA [180]. Reactivitatea cerebrală și autoreglarea cerebrală sunt afectate la pacienții cu boală ocluzivă arterială extracerebrală (mai ales stenoza și ocluzia carotidiană) și cu perfuzie colaterală deficitară, acești pacienți având

astfel un risc crescut de AVC recurent [181, 182]. TCD este singura tehnică ce detectează embolii circulanți intracranieni [183], foarte frecvenți la pacienții cu boală a arterelor mari. La pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică sunt un predictor independent puternic al AVC recurent precoce și AIT [184], și au fost folosiți ca marker surogat de evaluare a medicamentelor antiagregante [185]. Examinarea TCD cu microbule poate fi folosită pentru identificarea șuntului dreapta-stânga, frecvent întâlnit la pacienții cu foramen ovale patent (FOP) [186].

Imagistica cerebrală în cazul pacienților cu AIT, AVC minor și AVC cu remisiune spontană

Pacienții care se prezintă cu AIT au risc ridicat de AVC recurent precoce (până la 10% în primele 48 de ore) [187]. De aceea ei necesită diagnosticul clinic urgent pentru a trata afecțiunile generale asociate, pentru modificarea factorilor de risc activi și pentru identificarea cauzelor specifice tratabile, în special stenoza arterială și alte surse de embolie. Imagistica vasculară este o prioritate la acești pacienți cu AIT sau AVC minor, mai mult decât la cei cu AVC major la care chirurgia nu va fi benefică pe termen scurt. Tratamentul de prevenție imediat va reduce riscul de AVC, dizabilitate și deces [86, 188]. Sisteme simple de scoruri clinice pot fi folosite pentru identificarea pacienților cu risc înalt [187]. Pacienții cu AVC minor și recuperare clinică spontană rapidă au, de asemenea, risc înalt de AVC recurent [58].

Pacienți cu patologii cerebrale foarte variate se pot prezenta cu deficite neurologice tranzitorii nediferențiabile de AIT. CT detectează cu încredere unele dintre aceste patologii (de exemplu hemoragia intracerebrală, hematomul subdural, tumorile) [130], dar altele (precum scleroza multiplă, encefalita, leziunile cerebrale hipoxice etc.) sunt mai bine identificate prin IRM; altele (precum perturbările metabolice acute) nu sunt deloc vizibile. Hemoragia intracraniană este o cauză rară de AIT.

Între 20-50% dintre pacienții cu AIT-uri pot avea leziuni ischemice acute pe DWI [145, 189, 190]. Acești pacienți au risc crescut de recurență precoce a AVC [190]. Totuși, în prezent nu există dovezi că DWI anticipează mai bine riscul de AVC decât scorurile clinice de risc [191]. Riscul de AVC recurent este, de asemenea, crescut la pacienții cu AIT și cu un infarct vizibil pe CT [192].

Capacitatea DWI de a identifica leziuni ischemice de dimensiuni foarte mici poate fi deosebit de utilă în cazul pacienților care se prezintă tardiv la medic sau la pacienții cu AVC minor la care diagnosticul clinic poate fi dificil [131]. IRM cu secvențe T2* este singura metodă de încredere pentru identificarea hemoragiilor după faza acută, atunci când sângele nu mai este vizibil pe CT [144].

Alte teste diagnostice :

Recomandări :

- În cazul pacienților cu AVC acut sau AIT se recomandă evaluare clinică rapidă, inclusiv parametri fiziologici și analizele sanguine de rutină (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă o serie de analize de laborator pentru toți pacienții cu AVC sau AIT (Tabelul 3, Tabelul 5).
- Se recomandă ca pentru toți pacienții cu AVC acut sau AIT să se efectueze o ECG cu 12 derivații. În plus înregistrarea continuă ECG se recomandă pentru pacienții cu AVC ischemic sau AIT (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă ca pentru pacienții cu AVC sau AIT consultați după depășirea fazei acute să se efectueze monitorizare ECG Holter pentru 24 de ore atunci când se suspectează aritmii și nu se descoperă alte cauze de AVC (**Clasa I, Nivel A**).
- Ecocardiografia se recomandă la pacienți selecționați (**Clasa III, Nivel B**).

Evaluarea cardiacă:

Anomaliile cardiace și ECG sunt frecvente la pacienții cu AVC acut [193]. Mai ales prelungirea intervalului QTc, subdenivelarea ST și inversarea undei T sunt prevalente la pacienții cu AVC ischemic acut, în special în cazul afectării cortexului insular [194, 195]. De aceea la toți pacienții cu AVC acut și AIT trebuie să se efectueze o ECG cu 12 derivații.

Monitorizarea cardiacă trebuie să fie efectuată de rutină după un eveniment cerebrovascular acut pentru a detecta aritmii cardiace grave. Este neclar dacă înregistrarea continuă ECG la patul bolnavului este echivalentă cu monitorizarea Holter pentru detectarea fibrilației atriale (FA) la pacienții cu AVC acut. Monitorizarea Holter este superioară ECG de rutină pentru detectarea FA la pacienții la care se suspectează AVC tromboembolic și care sunt în ritm sinusal [196]; totuși, ECG seriate cu 12 derivații ar putea fi suficiente pentru detectarea FA nou instalate într-o unitate de urgențe neurovasculare [197]. O sinteză sistematică recentă a demonstrat ca FA nou instalată a fost detectată prin monitorizare Holter ECG la 4,6% din pacienții cu AVC ischemic sau AIT recente, indiferent de aspectul ECG de bază și de examinarea clinică [198]. Durata extinsă a monitorizării, înregistrarea de lungă durată și monitorizarea Holter doar a pacienților cu AVC non-lacunar poate îmbunătăți ratele de detecție [199].

Ecocardiografia poate detecta multe cauze potențiale de AVC [200], dar există controverse cu privire la indicația și la tipul de ecografie pentru pacienții cu AVC și AIT. S-a susținut că ecografia trans-esofagiană (ETE) este superioară ecografiei trans-toracice (ETT) pentru detectarea potențialelor surse cardiace de embolie [201], indiferent de vârstă [202].

Ecografia este îndeosebi recomandată la pacienții cu:

- dovezi de boală cardiacă la anamneză, la examinarea clinică sau pe ECG;
- suspiciune de sursă cardiacă de embolie (de exemplu infarcte în teritorii cerebrale multiple sau în teritorii arteriale sistemice);
- suspiciune de boală aortică;
- suspiciune de embolie paradoxală;

- atunci când nu se poate identifica o altă cauză de AVC.

ETT este suficientă pentru identificarea trombilor murali mai ales situați la nivelul apexului ventriculului stâng; această tehnică are >90% sensibilitate și specificitate pentru trombii ventriculari după infarctul miocardic [203]. ETE este superioară pentru evaluarea arcului aortic, atriului stâng și septului interatrial [200]. Permite, de asemenea, stratificarea riscului de evenimente tromboembolice ulterioare la pacienții cu FA [204].

Rolul CT și IRM cardiace în detectarea surselor de embolie la pacienții cu AVC nu a fost evaluat sistematic.

Analize de laborator:

Analizele de laborator care sunt necesare la internarea în urgență sunt înscrise în Tabelul 3. Testele ulterioare depind de tipul de AVC și de etiologia suspectată (Tabelul 5).

Prevenția primară:

Scopul prevenției primare este de a reduce riscul de AVC la persoanele asimptomatice. Riscul relativ (RR), riscul absolut (RA), raportul cotelor (odds ratio – OR), numărul necesar a fi tratat (NNT) pentru a evita un eveniment vascular major pe an și numărul necesar a fi tratat pentru a determina o complicație majoră pe an (numbers needed to harm – NNH) pentru fiecare intervenție se regăsesc în tabelele 6-8.

Managementul factorilor de risc vascular

Recomandări:

- Tensiunea arterială ar trebui verificată regulat. Se recomandă ca hipertensiunea arterială să fie tratată prin modificarea stilului de viață și

terapie medicamentoasă individualizată (**Clasa I, Nivel A**) având ca țintă niveluri de 120/80 mm Hg (**Clasa IV, GCP**). Pentru pacienții prehipertensivi (120-139/80-90 mm Hg), cu insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, diabet sau insuficiență renală cronică este indicată medicația antihipertensivă (**Clasa I, Nivel A**)

- Glicemia trebuie verificată cu regularitate. Se recomandă ca diabetul să fie tratat prin modificarea stilului de viață și terapie medicamentoasă individualizată (**Clasa IV, Nivel C**). La pacienții diabetici, tensiunea arterială ridicată trebuie intensiv tratată (**Clasa I, Nivel A**) având ca țintă niveluri sub 130/80 mm Hg (**Clasa IV, Nivel C**). Atunci când este posibil tratamentul ar trebui să includă un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei sau un antagonist de receptori ai angiotensinei (**Clasa I, Nivel A**).
- Colesterolul sanguin trebuie verificat cu regularitate. Se recomandă tratarea hipercolesterolemiei (LDL>150 mg/dl [3,9 mmol/l]) prin modificarea stilului de viață (**Clasa IV, Nivel C**) și o statină (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă descurajarea fumatului (**Clasa III, Nivel B**).
- Se recomandă descurajarea consumului cronic de alcool în cantități mari (**Clasa III, Nivel B**).
- Se recomandă activitatea fizică regulată (**Clasa III, Nivel B**).
- Se recomandă o dietă cu conținut scăzut de sare și grăsimi saturate și bogată în fructe, legume și fibre (**Clasa III, Nivel B**).
- Se recomandă scăderea ponderală pentru persoanele cu index de masă corporală ridicat (**Clasa III, Nivel B**).
- Nu se recomandă suplimentele vitaminice antioxidante (**Clasa I, Nivel A**).
- Terapia de substituție hormonală nu se recomandă pentru prevenția primară a accidentului vascular cerebral (**Clasa I, Nivel A**).

Un stil de viață sănătos, constând din: abținerea de la fumat, index de masă corporală la limita de jos a valorilor normale, consum moderat de alcool, activitate fizică regulată și alimentație sănătoasă se asociază cu o reducere a accidentelor vasculare cerebrale ischemice (RR 0,29; 95% CI 0,14-0,63) [205].

Hipertensiunea arterială

O tensiune arterială (TA) ridicată (>120/80 mm Hg) este un important factor de risc pentru mortalitatea vasculară și generală fără dovada vreunei valori-prag [206]. Scăderea TA reduce substanțial riscurile de accident vascular și coronar, în funcție de magnitudinea scăderii [207-209]. TA ar trebui scăzută la 140/85 mm Hg sau sub aceste valori [210]; tratamentul antihipertensiv trebuie să fie mai agresiv la pacienții diabetici (vezi mai jos) [211]. Frecvent este necesară o combinație de două sau mai multe medicamente antihipertensive pentru a atinge această țintă.

Majoritatea studiilor care compară medicamente diferite nu sugerează că o anumită clasă ar fi superioară [207, 208, 212]. Totuși, studiul LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) a arătat că losartanul a fost superior atenololului la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă (NNT pentru a preveni AVC = 270) [213, 214]. Similar, studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid –Lowering treatment to prevent Heart Attack) a arătat că clortalidona a fost mai eficientă decât amlodipina și lisinoprilul [215].

Beta-blocantele pot fi în continuare considerate o opțiune pentru tratamentul inițial și ulterior al hipertensiunii arteriale [210]. La persoanele vârstnice, controlul hipertensiunii sistolice izolate (tensiune arterială sistolică > 140 mm Hg și tensiune arterială diastolică < 90 mm Hg) este benefic [208, 216].

Diabetul zaharat

Nu există dovezi că îmbunătățirea controlului glicemic scade numărul accidentelor vasculare cerebrale [217]. La pacienții diabetici tensiunea arterială

trebuie scăzută sub 130/80 mm Hg [211]. Tratamentul cu statine reduce riscul de evenimente majore cardiovasculare, inclusiv AVC [218-220].

Hiperlipidemia

Într-o sinteză a 26 de studii cu statine (95.000 de pacienți), incidența AVC a fost redusă de la 3,4% la 2,7% [221]. Aceasta s-a datorat în principal unei reduceri a AVC non-fatal, de la 2,7% la 2,1%. Trecerea în revistă a inclus studiul Heart Protection Study care a fost parțial un studiu de prevenție secundară [222]; acest studiu a demonstrat un risc suplimentar de miopatie de 1 la 10.000 de pacienți tratați pe an [222]. Nu există date care să sugereze că statinele previn AVC la pacienții cu LDL-colesterol sub 150 mg/dl (3,9 mmol/l).

Fumatul

Studiile observaționale au arătat că fumatul de țigarete este un factor independent de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic [223] atât la femei cât și la bărbați [224-228]. Dacă unul dintre soți fumează, aceasta se poate asocia cu un risc crescut de AVC pentru partener [229]. O meta-analiză a 22 de studii arată că fumatul dublează riscul de AVC ischemic [230]. Persoanele care opresc fumatul își scad riscul cu 50% [225]. Transformarea locurilor de muncă în spații în care nu se fumează ar aduce beneficii considerabile din punct de vedere economic și al sănătății [231].

Consumul de alcool

Consumul masiv de alcool (>60g/zi) crește riscul de AVC ischemic (RR 1,69; 95% CI 1,34-2,15) și AVC hemoragic (RR 2,18; 95% CI 1,48-3,2). Din contră, consumul ușor (<12 g/zi) este asociat cu o reducere a tuturor AVC-urilor (RR 0,83; 95% CI 0,75-0,91) și AVC ischemic (RR 0,80; 95% CI 0,67-0,96) și consumul moderat (12-24 g/zi) cu o reducere a AVC ischemic (RR 0,72; 95% CI

0,57-0,91) [232]. Consumul de vin roșu este asociat cu riscul cel mai scăzut comparativ cu alte băuturi [233]. Creșterea tensiunii arteriale pare a fi un intermediar important în relația dintre consumul de alcool și accidentul vascular cerebral [234].

Activitatea fizică

Într-o meta-analiză a studiilor de cohortă și caz-control, persoanele cu activitate fizică susținută au avut un risc mai scăzut de deces sau AVC comparativ cu cei cu activitate scăzută (RR 0,73; 95% CI 0,67-0,79). Similar, persoanele cu activitate fizică moderată au risc mai scăzut de accident vascular cerebral față de cele sedentare (RR 0,80; 95% CI 0,74-0,86) [235]. Această asociere este parțial explicată de efectele benefice asupra greutateii corporale, tensiunii arteriale, colesterolului seric și toleranței la glucoză. Activitatea fizică recreativă (2-5 ore pe săptămână) a fost independent asociată cu o severitate redusă a AVC ischemic la internare și prognostic mai bun pe termen scurt [236].

Dieta

Aportul de fructe, legume și pește

În studiile observaționale aportul ridicat de fructe și legume a fost asociat cu un risc scăzut de accident vascular cerebral, comparativ cu aportul scăzut (RR 0,96 pentru fiecare creștere de 2 porții/zi; 95% CI 0,93-1,00) [237]. Riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost mai scăzut la persoanele care consumau pește cel puțin o dată pe lună (RR 0,69; 95% CI 0,48-0,99) [238]. Aportul de cereale integrale a fost asociat cu o reducere a bolilor cardiovasculare (OR 0,79; 95% CI 0,73-0,85), dar nu și a AVC [239]. Aportul alimentar de calciu din produse lactate a fost asociat cu mortalitate mai scăzută prin AVC la

populația japoneză [240]. Totuși într-un studiu ulterior nu a fost nici o asocieră între aportul total de grăsimi sau colesterol și riscul de AVC la bărbați [241].

Într-un studiu controlat randomizat la femei intervențiile la nivelul dietei nu au redus incidența evenimentelor coronare și a AVC în ciuda scăderii cu 8,2% a aportului de grăsimi și a unui consum crescut de legume, fructe, și cereale [242].

Masa corporală:

Un indice de masă corporală crescut ($BMI \geq 25$) este asociat cu un risc crescut de AVC la bărbați [243] și femei [244], în principal mediat de hipertensiunea arterială concomitentă și diabet. Grăsimea abdominală este un factor de risc pentru AVC la bărbați dar nu și la femei [245]. Deși scăderea ponderală reduce tensiunea arterială [246], nu scade riscul de AVC [247].

Vitaminele

Un aport scăzut de vitamina D se asociază cu un risc crescut de AVC [248], dar suplimentele de calciu cu vitamina D nu reduc riscul de AVC [249]. Suplimentele de tocoferol și beta-caroten nu reduc AVC [250]. O meta-analiză a studiilor cu suplimentare de vitamina E a relevat că aceasta poate crește mortalitatea atunci când este folosită în doze mari (≥ 400 UI/zi) [251].

Nivelurile ridicate de homocisteină sunt asociate cu un risc crescut de AVC (OR 1,19; 95% CI 1,05-1,31) [252]. De când FDA (US Food and Drug Administration) a cerut îmbogățirea cu acid folic a produselor cerealiere a apărut o scădere a mortalității prin AVC față de țările în care nu se practică această îmbogățire [253]. O meta-analiză a conchis că suplimentarea cu acid folic poate reduce riscul de AVC (RR 0,82; 95% CI 0,68-1,00) [254]; beneficiul a fost cel mai mare în studiile cu durată mare a tratamentului sau efecte mai mari de scădere a homocisteinei și în țările în care cerealele erau îmbogățite.

Terapia de substituție hormonală post-menopauză

Ratele AVC cresc rapid la femei după menopauză. Totuși într-o analiză bazată pe urmărirea timp de 16 ani a 59.337 de femei post-menopauză participând în studiul Nurses' Health Study, a apărut doar o asocierie slabă între AVC și substituția estrogenică [255]. După studiul HERS II, substituția hormonală la femeile sănătoase este asociată cu un risc crescut de AVC ischemic [256]. O recenzie Cochrane [257] a evidențiat că terapia de substituție hormonală este asociată cu un risc crescut de AVC (RR 1,44; 95% CI 1,10-1,89). O analiză secundară a studiului controlat randomizat Women's Health Initiative sugerează că riscul de AVC este crescut de terapia de substituție hormonală doar la femeile cu terapie de lungă durată (>5 ani; RR 1,32; 95% CI 1,12-1,56) [258, 259].

Terapia antitrombotică:

Recomandări:

- Aspirina în doză mică se recomandă la femeile peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie intracerebrală și care au toleranță gastrointestinală bună; totuși efectul este foarte mic (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă să se ia în considerare aspirina în doză mică la bărbați pentru prevenția primară a infarctului miocardic; totuși nu reduce riscul de AVC ischemic (**Clasa I, Nivel A**).
- Agenții antiplachetari alții decât aspirina nu se recomandă în prevenția primară a AVC (**Clasa IV, GCP**).
- Aspirina poate fi recomandată pentru pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară care sunt mai tineri de 65 de ani și fără factori de risc vascular (**Clasa I, Nivel A**).
- Dacă nu există contraindicație se recomandă fie aspirina fie un anticoagulant oral (raport internațional normalizat [INR] 2,0-3,0) pentru pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară în vârstă de 65-75 de ani și fără factori de risc vascular (**Clasa I, Nivel A**).

- Dacă nu există contraindicație se recomandă un anticoagulant oral (INR 2,0- 3,0) pentru pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară în vârstă de >75 de ani sau mai tineri și cu factori de risc ca hipertensiunea arterială, disfuncție ventriculară stângă sau diabet zaharat (**Clasa I, Nivel A**)
- .Se recomandă aspirina pentru pacienții cu fibrilație atrială la care nu se pot administra anticoagulante orale (**Clasa I, Nivel A**)
- .Se recomandă ca pacienții cu fibrilație atrială care au proteze valvulare cardiace mecanice să primească terapie anticoagulantă pe termen lung cu un INR țintă bazat pe tipul de proteză, dar nu mai mic de 2-3 (**Clasa II, Nivel B**).
- Aspirina în doză mică se recomandă pentru pacienții cu stenoză asimptomatică de arteră carotidă internă (ACI) >50% pentru reducerea riscului de evenimente vasculare (**Clasa II, Nivel B**).

Persoanele cu risc scăzut

Șase studii mari randomizate au evaluat beneficiile aspirinei în prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare (CV) la bărbați și femei (47.293 în grupul de tratament cu aspirină, 45.580 în grupul de control) cu o vârstă medie de 64,4 ani [260-265]. Aspirina a redus evenimentele coronariene și cardiovasculare, dar nu AVC, mortalitatea cardiovasculară sau mortalitatea de toate cauzele [266]. La femei aspirina a redus AVC (OR 0,83; 95% CI 0,7-0,97) și AVC ischemic (OR 0,76; 95% CI 0,63-0,93) [267]. Într-un studiu separat la 39.876 de femei sănătoase în vârstă de 45 de ani și peste, aspirina a redus AVC (RR 0,83; 95% CI 0,69-0,99) și AVC ischemic (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,93) și a dus la o creștere nesemnificativă a AVC hemoragic pe o perioadă de 10 ani; nu a redus riscul de infarct miocardic fatal și nonfatal sau deces de cauză cardiovasculară [268]. Nu există date disponibile la ora actuală despre folosirea altor agenți antiplachetari în prevenția primară la subiecții cu risc scăzut.

Persoanele cu factori de risc vascular

O sinteză a studiilor clinice randomizate comparând agenții antitrombotici cu placebo la pacienți cu hipertensiune arterială și fără antecedente cardiovasculare a arătat că aspirina nu a redus riscul de AVC sau riscul total de evenimente cardiovasculare [267]. În studiul CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) combinația de aspirină și clopidogrel a fost mai puțin eficientă decât aspirina singură la subgrupul de pacienți cu multipli factori de risc vascular dar fără evenimente ischemice [269].

Ateroscleroza arterelor mari

Pacienții cu boală arterială aterosclerotică au un risc crescut de infarct miocardic, AVC și deces de cauză cardiovasculară. Aspirina reduce riscul de infarct miocardic la pacienții cu boală carotidiană asimptomatică [270] și reduce riscul de AVC după chirurgia carotidiană [271].

Fibrilația atrială

FA este un puternic factor de risc independent pentru AVC. O meta-analiză a studiilor randomizate cu cel puțin 3 luni de urmărire a arătat că agenții antiagreganți plachetari au redus AVC (RR 0,78; 95% CI 0,65-0,94) la pacienții cu FA nonvalvulară [272]. Warfarina (INR țintă 2,0-3,0) este mai eficientă decât aspirina în reducerea AVC (RR 0,36; 95% CI 0,26-0,51) [272]. Deoarece riscul de AVC la persoanele cu FA variază considerabil, trebuie folosită stratificarea riscului pentru a determina dacă pacienții trebuie să primească anticoagulante orale, aspirină sau nimic [14]. Anticoagularea orală este mai eficientă la pacienții cu FA care au unul sau mai mulți factori de risc vascular, cum ar fi antecedente de embolie sistemică, vârsta peste 75 de ani, hipertensiune arterială sau disfuncția ventriculului stâng [14].

În meta-analiza descrisă mai sus, creșterea absolută a riscului de hemoragie extracraniană majoră a fost mai mică decât reducerea absolută a riscului de AVC [272]. Studiile WASPO (Warfarin vs. Aspirin for AVC Prevention in Octogenarians) [273] și BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) [274] au arătat că warfarina este sigură și eficientă la persoanele în vârstă. Studiul ACTIVE W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) a arătat că aspirina în combinație cu clopidogrel a fost mai puțin eficientă decât warfarina și a avut o rată similară de hemoragii [275].

Pacienților cu proteze valvulare cardiace, cu sau fără fibrilație atrială, trebuie să li se administreze terapie anticoagulantă pe termen lung cu un INR țintă în funcție de tipul de proteză (valve bioprostetice: INR 2,0-3,0; valve mecanice: INR 3,0-4,0) [276].

Chirurgia carotidiană și angioplastia

Recomandări:

- Chirurgia carotidiană nu se recomandă pentru persoanele asimptomatice cu stenoză carotidiană semnificativă (NASCET 60-99%), cu excepția celor cu risc mare de AVC (**Clasa I, Nivel C**).
- Angioplastia carotidiană, cu sau fără stent, nu se recomandă pentru pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă ca pacienților să li se administreze aspirină înainte și după chirurgie (**Clasa I, Nivel A**).

Studiile de chirurgie carotidiană pentru stenoza carotidiană asimptomatică au conchis că, deși chirurgia reduce incidența AVC ipsilateral (RR 0,47-0,54) și a tuturor AVC, beneficiul absolut este mic (aproximativ 1% pe an) [277-279], pe când rata de AVC sau deces perioperator este 3%. Tratamentul medical este cea mai potrivită opțiune pentru majoritatea persoanelor asimptomatice; numai

centrele cu o rată a complicațiilor perioperatorii de 3% sau mai puțin ar trebui să își pună problema chirurgiei. Pacienții cu un risc înalt de AVC (bărbați cu stenoză mai mare de 80% și o speranță de viață de peste 5 ani) pot avea un oarecare beneficiu după chirurgie în centre adecvate [277, 279]. Toate stenozele sunt clasificate după metoda NASCET (stenoza distală) [280].

Endarterectomia carotidiană (EAC) este eficientă la pacienții mai tineri și posibil și la cei mai în vârstă, dar nu pare a fi benefică pentru femei [277]. Pacienții cu ocluzie de arteră carotidă internă contralaterală arterei carotide operate nu au beneficiu al EAC [281, 282]. Riscul de AVC ipsilateral crește cu gradul stenozei [281, 283]; EAC pare să fie eficientă indiferent de gradul stenozei ipsilaterale între 60-99% [277]. EAC nu este benefică pentru pacienții asimptomatici care au o speranță de viață de sub 5 ani. Aspirina nu trebuie oprită la pacienții care sunt tratați prin chirurgie carotidiană [284]. Pacienții trebuie să fie urmăriți postoperator de medicul care i-a trimis serviciului de chirurgie vasculară. Nu există date din studii clinice randomizate cu privire la beneficiile și riscurile angioplastiei carotidiene, față de EAC, la pacienții asimptomatici [285].

Prevenția secundară

Managementul optim al factorilor de risc vascular

Recomandări:

- Se recomandă ca tensiunea arterială să fie verificată cu regularitate. Scăderea tensiunii arteriale se recomandă după faza acută, inclusiv la pacienții cu tensiune arterială normală (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă ca glicemia să fie verificată cu regularitate. Se recomandă ca diabetul să fie controlat prin modificarea stilului de viață și terapie farmacologică individualizată (**Clasa IV, GCP**).
- După AVC la pacienții cu diabet de tip II care nu necesită insulină se recomandă tratamentul cu pioglitazonă (**Clasa III, Nivel B**).

- La persoanele cu AVC non-cardioembolic se recomandă terapia cu statine **(Clasa I, Nivel A)**
- Se recomandă descurajarea fumatului **(Clasa III, Nivel C)**
- Se recomandă descurajarea consumului masiv de alcool **(Clasa IV, GCP)**.
- Se recomandă activitatea fizică regulată **(Clasa IV, GCP)**.
- Se recomandă dieta săracă în sare și grăsimi saturate și bogată în fructe și legume și fibre **(Clasa IV, GCP)**.
- Se recomandă scăderea ponderală pentru persoanele cu un index de masă corporală ridicat **(Clasa IV, Nivel C)**.
- Nu se recomandă suplimentele vitaminice antioxidante **(Clasa I, Nivel A)**.
- Terapia de substituție hormonală nu se recomandă pentru prevenția secundară a AVC **(Clasa I, Nivel A)**.
- Se recomandă tratarea tulburărilor respiratorii ale somnului cum a fi apneea obstructivă de somn prin respirație cu presiune pozitivă continuă (CPAP) **(Clasa III, Nivel GCP)**
- Se recomandă ca închiderea endovasculară a FOP să fie luată în considerare la pacienții cu AVC criptogenic și FOP cu risc înalt **(Clasa IV, GCP)**.

Hipertensiunea arterială

O meta-analiză a șapte studii clinice controlate randomizate a arătat că medicamentele antihipertensive au scăzut recurența AVC după AVC sau AIT (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,92) [286]. Această analiză a inclus studiile PATS (indapamidă, un diuretic), HOPE (ramipril) și PROGRESS (perindopril cu sau fără indapamidă) [287-290]. Reducerea riscului de AVC apare indiferent de tensiunea arterială și de tipul de AVC [290]. Deci TA trebuie redusă și monitorizată pe termen nelimitat după AVC sau AIT.

Nivelul țintă absolut al reducerii TA nu este bine stabilit și trebuie individualizat, dar beneficiul a fost asociat cu o reducere medie a TA de aproximativ 10/5 mm Hg și nivelurile normale TA au fost definite ca <120/80 mm Hg [291]. Totuși, tensiunea arterială nu trebuie scăzută intensiv la pacienții cu

suspiciune de AVC hemodinamic sau la cei cu stenoză carotidiană bilaterală. Antagonistul de receptori ai angiotensinei, eprosartan poate fi mai eficient decât blocantul de canale de calciu, nitrendipină [292].

Diabetul zaharat

Studiul prospectiv dublu-orb PROactive a randomizat 5238 de pacienți cu diabet de tip II și istoric de boală macrovasculară în grupul de tratament cu pioglitazonă sau placebo. La pacienții cu AVC în antecedente (n=486 în grupul cu pioglitazonă, n=498 în grupul placebo), a fost o tendință către beneficiu cu pioglitazonă în ceea ce privește riscul combinat de deces și evenimente vasculare majore (HR 0,78; 95% CI 0,60-1,02; P=0,067). Într-o analiză secundară, pioglitazona a redus AVC fatal și non-fatal (HR 0,53; 95% CI 0,34-0,85; P=0,0085) și decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal sau AVC non-fatal (HR 0,72; 95% CI 0,52-1,00; P=0,0467) [293].

Hiperlipidemia

În studiul SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) terapia cu statine respectiv atorvastatină a redus recurența AVC (HR 0,84; 95% CI 0,71-0,99) [294], în timp ce în studiul Heart Protection Study simvastatina a redus evenimentele vasculare la pacienții cu antecedente de AVC și a redus AVC la pacienții cu alte boli vasculare (RR 0,76) [222]. Nici unul dintre studii nu a analizat eficiența în funcție de subtipul de AVC și SPARCL nu a inclus pacienții cu AVC presupus cardioembolic [222, 294]. Riscul de AVC hemoragic a fost ușor crescut în ambele studii [222, 294]. Reducerea absolută a riscului atinsă cu terapia cu statine este scăzută (NNT 112-143 pe un an). Oprirea tratamentului cu statine în faza acută a AVC poate fi asociată cu un risc crescut de deces sau dependență [295].

Fumatul

Nu există date specifice în prevenția secundară. Vezi prevenția primară.

Dieta

Supraponderalitatea

Nu există date specifice pentru prevenția secundară. Vezi prevenția primară. Scăderea ponderală poate fi benefică după AVC întrucât scade tensiunea arterială [246].

Vitaminele

Beta-carotenul a crescut riscul de deces cardio-vascular într-o meta-analiză a studiilor de prevenție primară și secundară (RR 1,10; 95% CI 1,03-1,17) [296]. Suplimentarea cu vitamină E nu previne evenimentele cardiovasculare [297]. Suplimentele antioxidante liposolubile pot crește mortalitatea [298]. Vitaminele care scad homocisteina (folat, B12, B6) nu par a reduce recurența AVC și pot crește evenimentele vasculare [299-302], dar sunt în curs studii suplimentare [303].

Tulburările respiratorii în timpul somnului

Tulburările respiratorii în timpul somnului reprezintă atât un factor de risc cât și o consecință a AVC și se asociază cu prognostic mai prost pe termen lung și mortalitate crescută a AVC pe termen lung [304]. Peste 50% din pacienții cu AVC au tulburări respiratorii în timpul somnului, majoritatea sub forma apneei obstructive de somn (AOS). Aceasta se poate ameliora spontan după un AVC, dar poate necesita tratament. Presiunea respiratorie pozitivă continuă este tratamentul de elecție pentru AOS. Oxigenul și alte forme de ventilație pot fi utile în alte forme (de exemplu centrale) de tulburări respiratorii ale somnului.

Foramen ovale patent

Prezentările de cazuri și studiile caz-control au indicat o asociere între prezența FOP și AVC criptogenic atât la pacienții tineri cât și la cei în vârstă [305, 306]. Două studii populaționale au dat indicații similare, dar nu au confirmat o asociere semnificativă [307, 308]. La pacienții numai cu FOP riscul total de recurență este scăzut. Totuși, dacă FOP se asociază cu un anevrism de sept interatrial, o valvă Eustache, o rețea Chiari sau la pacienții care au suferit mai mult de un AVC, riscul de recurență poate fi substanțial [309]. Închiderea endovasculară a FOP cu sau fără anevrism septal este fezabilă la acești pacienți [310] și poate scădea riscul de AVC recurent comparativ cu tratamentul medical [311]; totuși, studiile randomizate controlate încă lipsesc.

Terapia de substituție estrogenică post-menopauză

Terapia de substituție hormonală nu protejează împotriva evenimentelor vasculare și poate crește severitatea AVC [312].

Terapia antitrombotică

Recomandări:

- Se recomandă ca pacienții să primească terapie antitrombotică (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă ca pacienții care nu necesită anticoagulare să primească terapie antiplachetară (**Clasa I, Nivel A**). Acolo unde este posibil trebuie administrate combinația aspirină - dipiridamol sau clopidogrel singur. Alternativ pot fi folosite aspirina singură sau triflusal singur (**Clasa I, Nivel A**).
- Combinația aspirină - clopidogrel nu se recomandă la pacienții cu AVC ischemic recent, cu excepția pacienților cu indicații specifice (de exemplu angină instabilă sau infarct miocardic non-Q sau stentare recentă); tratamentul trebuie administrat până la 9 luni după eveniment (**Clasa I, Nivel A**).

- Se recomandă ca pacienții care au un AVC sub tratament antiplachetar să fie reevaluați pentru fiziopatologie și factori de risc (**Clasa IV, GCP**).
- Anticoagularea orală (INR=2,0-3,0) se recomandă după AVC ischemic asociat cu fibrilația atrială (**Clasa I, Nivel A**). Anticoagularea orală nu se recomandă la pacienții care asociază comorbidități ca de exemplu căderi, complianță scăzută, epilepsie necontrolată sau hemoragie gastrointestinală (**Clasa III, Nivel C**). Vârsta înaintată nu reprezintă per se o contraindicație pentru anticoagularea orală (**Clasa I, Nivel A**).
- .Se recomandă ca pacienții cu AVC cardioembolic nelegat de FA să primească terapie anticoagulantă (INR 2,0-3,0) dacă riscul de recurență este ridicat (**Clasa III, Nivel C**).
- .Se recomandă ca anticoagularea să nu fie folosită după AVC ischemic noncardioembolic, cu excepția anumitor situații specifice ca de exemplu ateroame aortice, anevrisme fusiforme de arteră bazilară, disecție de arteră cervicală sau FOP în prezența trombozei venoase profunde (TVP) dovedite sau anevrismului de sept atrial (**Clasa IV, GCP**).
- Dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă administrarea combinației aspirina în doză mică - dipiridamol (**Clasa IV, GCP**).

Terapia antiplachetară

Terapia antiplachetară reduce evenimentele vasculare inclusiv infarctul miocardic non-fatal, AVC non-fatal și decesul de cauză vasculară la pacienții cu antecedente de AVC sau AIT (RR 0,78; 95% CI 0,76-0,80) [313].

Aspirina

Aspirina reduce recurențele indiferent de doză (50-1300 mg/zi) [314-317], deși dozele mari (>150 mg/zi) cresc efectele secundare. La pacienții cu ateroscleroză intracraniană simptomatică, aspirina este la fel de eficientă ca anticoagularea orală și are mai puține complicații [318].

Clopidogrel

Clopidogrel este puțin mai eficient decât aspirina în prevenirea evenimentelor vasculare (RR 0,91; 95% CI 0,84-0,97) [319]. Poate fi mai eficient la pacienții cu risc ridicat (de exemplu cei cu antecedente de AVC, boală arterială periferică, boală coronariană simptomatică sau diabet) [269].

Dipiridamol

Dipiridamolul reduce recurența AVC cu eficiență similară cu aspirina [320].

Triflusal

Triflusal reduce recurența AVC cu eficiență similară cu aspirina, dar cu mai puține efecte secundare [321].

Dipiridamol plus aspirină

Combinarea de aspirină (38-300 mg/zi) și dipiridamol (200 mg retard de două ori pe zi) reduce riscul de deces de cauză vasculară, AVC sau IM față de aspirina în monoterapie (RR 0,82; 95% CI 0,74-0,91) [320, 322]. Dipiridamolul poate produce cefalee; incidența acesteia poate fi scăzută prin creșterea gradată a dozei [323, 324].

Clopidogrel plus aspirină

Comparativ cu clopidogrelul în monoterapie, combinația de aspirină și clopidogrel nu a redus riscul de AVC ischemic, infarct miocardic, deces de cauză vasculară sau respitalizare [325]; în schimb, a crescut numărul hemoragiilor amenințătoare de viață sau majore. Similar, în studiul CHARISMA, combinația de aspirină și clopidogrel nu a redus riscul de infarct miocardic, AVC sau deces de cauză cardiovasculară comparativ cu aspirina în monoterapie [269]. La pacienții

care au avut un eveniment coronarian acut în ultimele 12 luni sau stentare coronariană, combinația clopidogrel și aspirină reduce riscul de noi evenimente vasculare [326].

Anticoagularea orală

Anticoagularea orală după AVC ischemic fără cauză cardiacă nu este superioară aspirinei, dar produce mai multe hemoragii [327-329]. Anticoagularea orală (INR 2,0- 3,0) reduce riscul de AVC recurent la pacienții cu FA non-valvulară (fie ea permanentă, cronică sau paroxistică) [330] și cu majoritatea celorlalte surse de embolii cardiace. Anticoagularea trebuie administrată pe termen lung sau pentru cel puțin 3 luni după AVC cardioembolic datorat unui infarct miocardic [331]. Momentul optim în care să se înceapă anticoagularea este controversat. După AIT sau AVC minor se poate începe imediat, dar după AVC major cu infarct semnificativ la imagistică (de exemplu mai mult de o treime din teritoriul ACM) trebuie așteptat câteva săptămâni (de exemplu 4). Totuși această decizie trebuie individualizată.

La pacienții cu FA și boală coronariană stabilă, aspirina nu trebuie asociată anticoagulării orale [332]. Anticoagularea poate fi benefică la pacienții cu ateroame aortice [333], anevrisme fusiforme ale arterei bazilare [334] sau disecție cervicală [335]. Studiul în curs ARCH compară combinația clopidogrel plus aspirină cu anticoagularea orală în prevenția secundară la pacienții cu plăci de aterom ale arcului aortic.

Eveniment vascular recurent în cursul tratamentului antiplachetar

Tratamentul pacienților care au un eveniment vascular recurent pe durata terapiei antiplachetare rămâne neclar. Trebuie căutate alte cauze de AVC și mai ales la acești pacienți este obligatoriu controlul factorilor de risc. Trebuie luate în

considerare strategii terapeutice alternative: menținerea neschimbată a tratamentului, schimbarea cu un alt medicament antiplachetar, adăugarea unui alt medicament antiplachetar sau folosirea anticoagulării orale.

Chirurgia și angioplastia

Recomandări:

- EAC se recomandă la pacienții cu stenoză 70-99% (**Clasa I, Nivel A**). EAC trebuie efectuată numai în centre cu o rată a complicațiilor perioperatorii (AVC totale și decese) de sub 6% (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă ca EAC să fie efectuată cât mai repede posibil după ultimul eveniment ischemic, ideal până în 2 săptămâni (**Clasa II, Nivel B**).
- Se recomandă ca EAC să fie indicată anumitor pacienți cu stenoză de 50-69%; bărbații cu simptomatologie recentă au cele mai mari șanse de beneficiu (**Clasa III, Nivel C**). EAC pentru stenoză de 50-69% trebuie efectuată doar în centre cu o rată a complicațiilor perioperatorii (AVC totale și decese) de sub 3% (**Clasa I, Nivel A**).
- EAC nu se recomandă pentru pacienții cu stenoză de sub 50% (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă ca pacienții să primească tratament antiplachetar atât înainte cât și după chirurgie (**Clasa I, Nivel A**).
- Angioplastia carotidiană transluminală percutană și/sau stentarea (CAS) sunt recomandate la pacienți selecționați (**Clasa I, Nivel A**). Trebuie să fie restrânse la următoarele subgrupe de pacienți cu stenoză carotidiană severă simptomatică: cei care au contraindicații ale EAC, stenoză într-o zonă inaccesibilă chirurgical, restenoză după EAC inițială și stenoză post-iradiere (**Clasa IV, GCP**). Pacienții trebuie să primească o combinație de aspirină și clopidogrel imediat înainte și pentru cel puțin o lună după stentare (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă ca tratamentul endovascular să fie luat în considerare la pacienții cu stenoză intracraniană simptomatică (**Clasa IV, GCP**).

Endarterectomia carotidiană

Evaluarea gradului de stenoză trebuie făcută după criteriile NASCET. Deși ECST (European Carotid Surgery Trialists) și NASCET folosesc metode diferite de măsurare, este posibilă convertirea stenozei procentuale derivate dintr-o metodă în cealaltă [336]. EAC reduce riscul de AVC recurent sau deces (RR 0,52) la pacienții cu stenoză severă (70-99%) de arteră carotidă internă ipsilaterală [280, 337, 338]. Pacienții cu stenoză carotidiană ipsilaterală mai puțin severă (50-69%) ar avea de asemenea beneficii [338]. Chirurgia este potențial nocivă la pacienții cu stenoză ușoară sau moderată (<50%) [338].

EAC trebuie efectuată cât mai curând posibil (ideal până în 2 săptămâni) după ultimul eveniment cerebrovascular [339]. Procedura chirurgicală este importantă în prevenția AVC; angioplastia carotidiană cu patch poate reduce riscul ocluziei arteriale perioperatorii și al restenozei [340]. Pacienții mai vârstnici (>75 de ani) fără insuficiențe de organ sau disfuncție cardiacă severă beneficiază de EAC [339]. Femeile cu stenoză severă (>70%) simptomatică trebuie să fie tratate prin EAC, pe când femeile cu stenoză moderată trebuie tratate medical [341]. Pacienții cu amaurosis fugax, stenoză severă și profil de risc înalt trebuie evaluați pentru EAC; cei cu amaurosis fugax și puțini factori de risc au rezultate mai bune cu tratament medical. Pacienții cu stenoză intracraniană ușoară până la moderată și stenoză extracraniană severă trebuie evaluați pentru EAC.

Beneficiul EAC este mai mic la pacienții cu AVC lacunar [342]. Pacienții cu leucoaraioză au risc perioperator crescut [343]. Ocluzia ACI controlaterale nu reprezintă o contraindicație pentru EAC, dar comportă un risc perioperator mai ridicat. Beneficiul endarterectomiei este minim la pacienții cu stenoza carotidiana preocluzive.

Angioplastia și stentarea carotidiană

Mai multe studii au comparat SAC și EAC în prevenția secundară a AVC (Tabelul 9) [344-347]. Totuși studiul SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) a inclus peste 70% pacienți asimptomatici și de aceea nu trebuie luat în considerare în decizii asupra prevenției secundare [346]. În CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) la majoritatea pacienților din grupul de tratament endovascular s-a efectuat angioplastie și numai 26% au fost tratați cu stent [347]. Cele mai recente 2 studii au evidențiat rezultate diferite. SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) a eșuat la limită să demonstreze non-inferioritatea SAC comparativ cu EAC; pentru parametrul de AVC ipsilateral sau deces până la ziua 30, rata de evenimente pentru 1200 de pacienți era 6,8% pentru SAC și 6,3% pentru pacienții cu EAC (diferență absolută 0,5%; 95% CI -1,9% până la +2,9%; P=0,09) [345]. Studiul francez EVA3S (Endarterectomy Versus Stenting in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis) a fost oprit prematur după includerea a 527 de pacienți datorită problemelor de siguranță și lipsei de eficiență. RR de AVC de orice tip sau deces post SAC comparativ cu EAC a fost 2,5 (95% CI 1.2-5.1) [344]. O meta-analiză actualizată a acestor studii a arătat un risc semnificativ mai înalt de AVC de orice tip și deces până la 30 de zile de la SAC comparativ cu EAC (OR 1.41; 95% CI 1.07-1.87; P=0.016). Totuși în această analiză a fost observată o heterogenitate semnificativă (P=0,035) [348]. Periprocedural au survenit câteva AVC ipsilaterale în cazul fiecărei proceduri (Tabelul 9).

Boala ocluzivă arterială intracraniană și vertebrală

Anastomoza extracraniană-intracraniană

Anastomoza între arterele temporală superficială și cerebrală medie nu aduce beneficii în prevenția AVC la pacienții cu stenoză sau ocluzie ACM sau ACI [349].

Stentarea stenozelor arterelor intracraniene sau vertebrale

Pacienii cu stenozes intracraniene simptomatice de $\geq 50\%$ au risc înalt de AVC recurente, atât în circulația anterioară cât și posterioară (12% după 1 an și 15% după 2 ani în teritoriul arterei stenozate) [318, 350]. Stenozele severe ($\geq 70\%$) au un risc mai ridicat decât stenozele moderate (50% până la $<70\%$) [350]. După stentare AVC recurente sunt raportate la aproximativ 5-7% din pacienții cu stenozes moderate sau severe după un an, și la aproximativ 8% după 2 ani [351, 352]. Totuși incidența complicațiilor după angioplastie sau stentare poate fi până la 6% [353-355]. Nu există studii randomizate controlate care să fi evaluat angioplastia sau stentarea sau ambele pentru stenoza intracraniană. Mai multe studii non-randomizate au arătat fezabilitate și siguranță acceptabilă a stentării intracraniene, dar riscul de restenozare rămâne ridicat [355, 356]. De asemenea stentarea segmentelor extracraniene ale arterei vertebrale este fezabilă din punct de vedere tehnic cu un risc periprocedural moderat cum s-a demonstrat de exemplu în studiul SSYLVIA; dar există o rată ridicată de restenozare mai ales la originea arterei [356].

Tratamentul general al AVC

Recomandări:

- Monitorizarea intermitentă a stării neurologice, pulsului, tensiunii arteriale, temperaturii și saturației în oxigen este recomandată pentru 72 de ore la pacienții cu deficite neurologice semnificative persistente (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă administrarea de oxigen dacă saturația în oxigen scade sub 95% (**Clasa IV, GCP**)
- Monitorizarea regulată a echilibrului hidric și electroliților se recomandă la pacienții cu AVC sever sau tulburări de deglutiție (**Clasa IV, GCP**).
- Serul fiziologic (0,9%) se recomandă pentru reechilibrare hidrică în primele 24 de ore după AVC (**Clasa IV, GCP**).
- Scăderea de rutină a tensiunii arteriale nu se recomandă după AVC acut (**Clasa IV, GCP**)
- Scăderea cu atenție a tensiunii arteriale se recomandă la pacienții cu valori extrem de mari ale tensiunii arteriale (>220/120 mm Hg) la măsurători repetate, sau cu insuficiență cardiacă severă, disecție de aortă sau encefalopatie hipertensivă (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă evitarea scăderii brutale a tensiunii arteriale (**Clasa II, Nivel C**).
- Se recomandă ca tensiunea arterială scăzută secundar hipovolemiei sau asociate cu deteriorare neurologică în AVC acut să fie tratată cu soluții de creștere a volemiei (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă monitorizarea glicemiei (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă tratamentul cu insulină (prin titrare), a glicemiei >180mg/dl (>10mmol/l) (**Clasa IV, GCP**)
- Se recomandă ca hipoglicemia severă (<50 mg/dl [$<2,8$ mmol/l]) să fie tratată prin administrarea de dextroză intravenos sau perfuzie cu glucoză 10-20% (**Clasa IV, puncte GCP**).
- Se recomandă evaluarea pentru infecții concomitente în prezența febrei (temperatură>37,5°C) (**Clasa IV, GCP**).

- Se recomandă tratarea febrei (temperatură >37.5°C) cu paracetamol și asigurarea unei temperaturi adecvate a mediului ambiant (**Clasa III, Nivel C**).
- Profilaxia antibiotică nu este recomandată la pacienții imunocompetenți (**Clasa II, Nivel B**).

Termenul „tratament general” se referă la strategiile terapeutice adresate stabilizării pacientului în stare critică pentru controlul problemelor sistemice, care pot afecta recuperarea după AVC; managementul acestor probleme este o parte centrală a tratamentului AVC [2, 106]. Tratamentul general include îngrijirea respiratorie și cardiacă, controlul hidric și metabolic, controlul tensiunii arteriale, prevenirea și tratarea afecțiunilor cum sunt crizele convulsive, tromboembolismul venos, disfagia, pneumonia de aspirație, alte infecții, escarele și ocazional tratarea hipertensiunii intracraniene. Totuși multe aspecte ale tratamentului general al AVC nu au fost adecvat evaluate în studii clinice randomizate.

Controlul activ al stării neurologice și funcțiilor fiziologice vitale ca tensiunea arterială, pulsul, saturația în oxigen, glicemia și temperatura reprezintă practica curentă. Starea neurologică poate fi monitorizată folosind scale neurologice validate ca NIH Stroke Scale [104] sau Scandinavian Stroke Scale [357]. Există puține dovezi directe din studii clinice randomizate care să indice cât de intensivă trebuie să fie monitorizarea, dar în studiile de unități neurovasculare [119] s-a practicat de obicei observarea periodică la minimum 4 ore interval, pentru primele 72 de ore după AVC. Studiile clinice folosind telemetria continuă [358, 359] sugerează că din monitorizarea mai intensivă continuă poate apărea un beneficiu în ceea ce privește îmbunătățirea detectării complicațiilor și scăderea duratei de spitalizare, dar rezultatele clinice sunt neconcludente. În practică, monitorizarea mai intensivă este frecvent aplicată pentru subgrupuri de pacienți, cum sunt cei cu tulburări ale stării de conștiență, deficite neurologice progresive sau istoric de boli cardiorespiratorii. Monitorizarea strictă este, de asemenea, necesară pentru primele 24 de ore după tromboliză. Proceduri de monitorizare

mai invazive, cum sunt cateterele venoase centrale sau monitorizarea presiunii intracraniene, sunt folosite numai pentru grupuri supraselecționate de pacienți.

Funcția pulmonară și protecția căilor respiratorii

Funcția respiratorie normală cu oxigenare normală a sângelui se crede a fi importantă în perioada acută a AVC pentru conservarea țesutului cerebral ischemic. Totuși nu există dovezi convingătoare că administrarea de rutină a oxigenului în flux scăzut pentru toți pacienții este eficientă [360]. Se consideră importantă identificarea și tratamentul hipoxiei la persoanele cu AVC întins de trunchi cerebral sau emisferic, stare critică sau complicații cum sunt pneumonia, insuficiența cardiacă, embolismul pulmonar sau acutizări ale BPOC.

Oxigenarea sângelui este îmbunătățită de obicei prin administrarea de 2-4 litri de oxigen/min pe sonda nazală. Ventilația poate fi necesară la pacienții cu funcție respiratorie sever compromisă. Totuși, înainte de instalarea ventilației mecanice trebuie luate în considerare prognosticul general, afecțiunile medicale coexistente și dorințele pacientului, exprimate anterior.

Funcția cardiacă

Aritmiile cardiace, mai ales fibrilația atrială, sunt destul de frecvente după AVC; insuficiența cardiacă, infarctul miocardic și moartea subită sunt, de asemenea, complicații recunoscute [361, 362]. Un număr mic de pacienți cu AVC au niveluri crescute ale troponinei sanguine indicând o afectare cardiacă [363].

Fiecare pacient cu AVC trebuie să aibă un ECG inițial. Monitorizarea cardiacă trebuie efectuată pentru depistarea FA. Optimizarea debitului cardiac cu menținerea tensiunii arteriale în gama înaltă a valorilor normale și un ritm cardiac normal este o componentă standard a managementului AVC. Folosirea agenților inotropi pozitivi nu este o practică de rutină, dar umplerea volemică este frecvent folosită pentru corectarea hipovolemiei. Creșterea debitului cardiac poate crește

perfuzia cerebrală. Poate fi uneori necesară restabilirea ritmului cardiac normal folosind medicamente, cardioversie sau un pacemaker.

Refacerea volemiei

Mulți pacienți cu AVC sunt deshidratați la internarea în spital și aceasta se asociază cu prognostic prost [364]. Deși dovezile clinice sunt limitate, administrarea de fluide pe cale intravenoasă este de obicei considerată parte a managementului general al AVC acut, mai ales la pacienții cu risc de deshidratare datorat tulburărilor de conștiență sau de deglutiție. Experiența în managementul hiperglicemiei susține evitarea glucozei în faza precoce post-AVC [365]. Utilizarea fluidelor de umplere volemică specializate, cu hemodiluție nu a fost demonstrată a ameliora prognosticul AVC [366].

Controlul tensiunii arteriale

Monitorizarea și tratamentul tensiunii arteriale reprezintă o parte controversată a managementului AVC. Pacienții cu nivelurile cele mai ridicate și cele mai scăzute ale tensiunii arteriale în primele 24 de ore după AVC au o probabilitate mai ridicată de deteriorare neurologică precoce și prognostic mai prost [367]. O tensiune arterială normală sau în zona de valori scăzute ale normalului la debutul AVC este neobișnuită [368] și se poate datora unui infarct cerebral întins, insuficienței cardiace, ischemiei coronariene, hipovolemiei sau septicemiei. Tensiunea arterială poate fi crescută de obicei prin rehidratare corectă cu soluții cristaloidice (saline); pacienții cu debit cardiac scăzut pot necesita uneori susținere inotropă. Totuși studiile clinice de creștere activă a tensiunii arteriale în AVC acut au avut rezultate neconcludente.

O analiză sistematică a literaturii acoperind o varietate de medicamente cu efecte asupra tensiunii arteriale, nu a oferit dovezi convingătoare că prognosticul pacientului este influențat de controlul activ al tensiunii arteriale

după AVC acut [369]. Studiile mici care s-au ocupat de markerii-surogat ai fluxului sanguin cerebral cum ar fi SPECT, au indicat că nici perindopril, nici losartan nu scad fluxul sanguin cerebral când sunt administrate în 2-7 zile de la debutul AVC [370]. Mai multe studii aflate în curs evaluează dacă tensiunea arterială ar trebui să fie scăzută după AVC acut și dacă terapia antihipertensivă ar trebui continuată sau oprită în primele câteva zile după AVC [371, 372]. În absența dovezilor fiabile din studiile clinice, mulți clinicieni au dezvoltat protocoale pentru managementul tensiunii arteriale extrem de ridicate. În unele centre este o practică curentă să se înceapă reducerea cu prudență a tensiunii arteriale atunci când nivelurile TA sistolice depășesc 220 mm Hg și TA diastolice 120 mm Hg. Totuși, în multe centre reducerea tensiunii arteriale este luată în considerare doar în prezența insuficienței cardiace severe, insuficienței renale acute, disecției de arc aortic sau hipertensiunii maligne. La pacienții care beneficiază de tromboliză, practica curentă este să nu se depășească tensiuni arteriale de peste 185 mm Hg.

Folosirea nifedipinei sublingual trebuie evitată din cauza riscului de scădere brutală a tensiunii arteriale [373]. Labetalolul sau urapidilul intravenos sunt frecvent folosite în America de Nord. Nitroprusiatul de sodiu este uneori recomandat.

Controlul glicemiei

Hiperglicemia apare la până la 60% din pacienții cu AVC fără diabet cunoscut [374, 375]. Hiperglicemia după AVC acut este asociată cu volume mai mari ale infarctului și afectare corticală și cu prognostic funcțional prost [376-378]. Există dovezi limitate că reducerea activă a glicemiei în AVC ischemic acut îmbunătățește prognosticul pacientului. Cel mai mare studiu randomizat de scădere a glicemiei prin perfuzii de glucoză-potasiu-insulină [365] comparativ cu serul fiziologic standard, nu a arătat diferențe în mortalitate sau prognostic funcțional la pacienții cu creștere ușoară până la moderată a glicemiei (valoare mediană 137 mg/dl [7.6 mmol/l]). Utilizarea acestui regim a fost laborioasă și

asociată cu episoade de hipoglicemie. În prezent folosirea de rutină a regimurilor de perfuzii cu insulină la pacienții cu hiperglicemie moderată nu poate fi recomandată. Totuși, reducerea nivelurilor glicemice care depășesc 180 mg/dl (10 mmol/l) este o practică obișnuită în AVC [119]. Folosirea serului fiziologic intravenos și evitarea soluțiilor glucozate în primele 24 de ore după AVC este practică curentă și pare a reduce nivelurile glicemice [365].

Hipoglicemia (<50mg/dl [2.8 mmol/l]) poate mima un infarct ischemic acut și trebuie tratată cu injectarea intravenoasă de glucoză în bolus sau perfuzii cu glucoză 10- 20% [379].

Controlul temperaturii corporale

În AVC experimental, hipertermia este asociată cu dimensiuni crescute ale infarctului și prognostic prost [380]. Creșterea temperaturii poate fi de origine centrală sau poate fi rezultatul unei infecții concomitente și este asociată cu prognostic clinic mai prost [381-383]. O temperatură corporală crescută trebuie să determine evaluarea promptă pentru căutarea unei infecții și tratament atunci când este cazul. Studiile cu medicație antipiretică au fost neconcludente, dar tratamentul temperaturii crescute (>37,5°C) cu paracetamol este o practică curentă la pacienții cu AVC.

Tratamentul specific în AVC

Recomandări:

- rtPA intravenos (0,9 mg/kg de masă corporală, maximum 90 mg), cu 10% din doză administrată ca bolus urmată de o perfuzie de 60 de minute se recomandă în primele 4.5 ore de la debutul AVC ischemic (**Clasa I, Nivel A**), deși tratamentul între 3 și 4.5 ore nu este inclus în înregistrarea (etichetarea) europeană a produsului (modificat ianuarie 2009).

- Folosirea criteriilor de imagistică multimodală poate fi utilă pentru selecția pacienților pentru tromboliză, dar nu se recomandă pentru practica clinică de rutină (**Clasa III, Nivel C**).
- Se recomandă ca tensiunea arterială de 185/110 mm Hg sau mai ridicată, să fie scăzută înaintea trombolizei (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă ca rtPA intravenos să fie folosit la pacienții cu crize convulsive la debutul AVC dacă deficitul neurologic este datorat ischemiei cerebrale acute (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă ca rtPA intravenos să fie folosit și la pacienți selecționați, sub vârsta de 18 ani și peste 80 de ani, deși este în afara reglementării europene curente (**Clasa III, Nivel C**).
- Tratamentul intraarterial al ocluziei acute ACM într-o fereastră de timp de 6 ore este recomandat ca o opțiune (**Clasa II, Nivel B**).
- Tromboliza intraarterială este recomandată pentru ocluzia acută de arteră bazilară la pacienți selecționați (**Clasa III, Nivel B**). Tromboliza intravenoasă pentru ocluzia de arteră bazilară este o opțiune acceptabilă chiar după 3 ore (**Clasa III, Nivel B**).
- Se recomandă ca aspirina (160-325 mg doză de încărcare) să fie administrată în 48 de ore de la debutul AVC ischemic (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă ca în cazul în care terapia trombolitică este planificată sau administrată, aspirina sau alte tratamente antitrombotice să nu fie începute până după 24 de ore (**Clasa IV, GCP**).
- Folosirea altor agenți antiplachetari (singuri sau combinații) nu este recomandată în cazul AVC ischemic acut (**Clasa III, Nivel C**).
- Folosirea inhibitorilor de glicoproteină IIb-IIIa nu este recomandată (**Clasa I, Nivel A**).
- Administrarea precoce de heparină nefracționată, heparine cu greutate moleculară mică sau heparinoizi nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC ischemic acut (**Clasa I, Nivel A**).
- La ora actuală, nu există recomandări de a trata pacienții cu AVC ischemic cu substanțe neuroprotectoare (**Clasa I, Nivel A**).

Terapia trombolitică

Activatorul tisular al plasminogenului administrat intravenos

Terapia trombolitică cu rtPA (0,9 mg/kg de masă corporală, doză maximă 90 mg) administrat până la 3 ore de la debutul AVC îmbunătățește semnificativ prognosticul la pacienții cu AVC ischemic acut [126]: NNT pentru a atinge un prognostic clinic favorabil după 3 luni este de 7. Prin contrast, studiile ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) și ECASS II nu au arătat rezultate semnificativ statistic mai bune pentru rtPA (rezultatele primare) în cazul în care tratamentul a fost administrat până la 6 ore [384, 385]. Studiile cu rtPA implicând un număr de 2889 de pacienți au arătat o reducere semnificativă a numărului de pacienți decedați sau dependenți (OR 0,83; 95% CI 0,73-0,94) [386]. O analiză grupată a datelor individuale ale studiilor cu rtPA a arătat că și în cadrul ferestrei terapeutice de 3 ore, atunci când tratamentul este administrat cât mai precoce, prognosticul pacienților este unul mai bun (0-90 min: OR 2,11; 95% CI 1,33-3,55; 90-180 min: OR 1,69; 95% CI 1,09-2,62) [387]. Această analiză sugerează un beneficiu pentru un interval de timp de până la 4,5 ore.

Rezultatele recent publicate ale studiului European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) au arătat că alteplase administrată intravenos între 3 ore și 4,5 ore (mediana 3h și 59 min) de la debutul simptomatologiei ameliorează prognosticul clinic la pacienții cu AVC ischemic acut comparativ cu placebo [Hacke 2008]; ameliorarea absolută a fost de 7,2% și OR ajustat al prognosticului favorabil (mRS 0-1) a fost 1.42, 1.02-1.98. Mortalitatea nu a fost semnificativ diferită (7,7% versus 8,4%), dar alteplase a crescut riscul de hemoragie intracerebrală simptomatică (2,4% vs 0,2%). Beneficiul terapeutic este dependent de timp. Numărul necesar a fi tratat (NNT) pentru a obține un prognostic mai bun trece de la 2 în primele 90 de minute, la 7 în primele trei ore și ajunge la 14 între 3 și 4,5 ore [387, Hacke și colab. 2008].

Investigatorii SITS au comparat 664 de pacienți cu AVC ischemic acut tratați între 3 și 4,5 ore, dar altfel compatibili cu criteriile din RCP European (rezumatul caracteristicilor produsului), cu 11865 pacienți tratați în primele trei ore [Wahlgren 2008].

În cohorta de 3- 4,5 ore, tratamentul a fost inițiat în medie după 55 de minute de la debutul simptomatologiei. Nu au existat diferențe semnificative între cohorta de 3- 4,5 ore și cea de trei ore pentru niciunul dintre elementele de prognostic, confirmând că alteplase poate fi administrată în condiții de siguranță între 3 și 4,5 ore după debutul simptomatologiei la pacienții care îndeplinesc criteriile RCP European [Wahlgren 2008] (modificat în ianuarie 2009).

Studiul NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) a arătat că ampoloarea modificărilor ischemice precoce (folosind scorul ASPECT) nu influențează răspunsul la tratament în cadrul ferestrei de 3 ore [388]. Totuși agențiile europene de reglementare nu recomandă tratamentul cu rtPA la pacienții cu AVC sever (NIHSS \geq 25), modificări ischemice precoce întinse la CT, sau vârsta peste 80 de ani (spre deosebire de reglementările din Statele Unite). Totuși studiile observaționale sugerează că rtPA administrat până în 3 ore de la debutul AVC este sigur și eficient la pacienții de peste 80 de ani [389-391], dar se așteaptă mai multe studii randomizate. Efectul sexului pacienților asupra răspunsului la rtPA este nesigur [392].

Terapia trombolitică pare a fi sigură și eficientă în diferitele tipuri de spitale, dacă diagnosticul este stabilit de un medic cu experiență în AVC și CT este evaluat de un medic cu experiență [393-395]. Atunci când este posibil riscurile și beneficiile rtPA trebuie discutate cu pacientul și familia înaintea inițierii tratamentului.

Tensiunea arterială trebuie să fie sub 185/110 mm Hg înainte și pentru primele 24 de ore după tromboliză. Este necesar controlul tensiunii arteriale ridicate [126]. Încălcările protoalelor se asociază cu rate mai mari ale mortalității [396, 397].

Ecografia Doppler transcraniană continuă a fost asociată cu o rată mai mare de recanalizări precoce după rtPA într-un studiu randomizat de mici

dimensiuni [398]; acest efect poate fi facilitat de administrarea de microbule [399]. Totuși, un studiu clinic randomizat a fost recent oprit din motive care nu au fost făcute publice.

rtPA intravenos poate fi benefic și în AVC ischemic acut după 3 ore de la debut, dar nu este recomandat în practica de rutină. Folosirea criteriilor imagistice multimodale poate fi utilă pentru selecția pacienților. Mai multe studii mari observaționale sugerează siguranță crescută și posibilă eficiență crescută la pacienții tratați cu rtPA intravenos pe baza examinărilor imagistice avansate [131, 160, 400, 401]. Totuși datele disponibile asupra zonei de mismatch definite prin IRM sau CT multimodale sunt prea limitate pentru a ghida tromboliza în practica de rutină (vezi și secțiunea de imagistică) [153].

Pacienții cu crize convulsive la debutul AVC au fost excluși din studiile de tromboliză datorită confuziei potențiale cu fenomenele post-ictale ale lui Todd. Seriile de cazuri au sugerat că tromboliza poate fi folosită la astfel de pacienți dacă există probe pentru un AVC ischemic nou [389].

Analizele post-hoc au identificat următorii factori potențial asociați cu riscul crescut de complicații hemoragice intracerebrale după folosirea rtPA [402]:

- Glicemia ridicată
- Istoricul de diabet zaharat
- Severitatea simptomelor de bază
- Vârsta înaintată
- Durata crescută până la tratament
- Folosirea anterioară a aspirinei
- Istoricul de insuficiență cardiacă congestivă
- Activitatea scăzută a inhibitorului activatorului de plasminogen
- Încălcarea protocolului NINDS

Totuși nici unul din acești factori nu a contrabalansat beneficiul total al rtPA.

Alte trombolitice administrate intravenos

Streptokinaza intravenos a fost asociată cu un risc inacceptabil de hemoragie și deces [403, 404]. Desmoteplaza administrată intravenos între 3 și 9 ore de la AVC ischemic acut la pacienți selectați pe baza discordanței difuzie/perfuzie (mismatch) a fost asociată cu o rată mai mare de reperfuzie și prognostic clinic mai bun față de placebo, în două mici studii clinice randomizate (SCR) [405, 406]. Aceste descoperiri nu au fost confirmate în studiul de fază III DIAS (Desmoteplase In Acute ischemic Stroke)-II, dar acest agent va fi în continuare evaluat.

Tromboliza intraarterială și combinată (intravenos + intraarterial)

Tratamentul trombolitic intraarterial al ocluziei proximale a ACM folosind pro-urokinază (PUK) până la 6 ore a fost semnificativ asociat cu prognostic mai bun în studiul PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154].

Câteva SCR mai mici cu PUK (PROACT I) sau urokinază (MELT) și o meta-analiză a PROACT I, PROACT II și MELT indică un beneficiu al terapiei trombolitice intraarteriale la pacienții cu ocluzie proximală a ACM [407]. Pro-urokinaza nu este disponibilă și tromboliza intraarterială cu tPA nu este susținută de SCR, dar există date observaționale și comparații nonrandomizate [155,408].

Este în curs un studiu randomizat comparând rtPA standard intravenos cu o abordare combinată intravenoasă și intraarterială (IMS3) [409].

Tratamentul intraarterial al ocluziei acute de arteră bazilară cu urokinază sau rtPA este disponibil de peste 20 de ani dar nu a fost testat într-un SCR cu putere statistică adecvată [410] deși au fost obținute rezultate încurajatoare în studiile observaționale [411, 412].

O analiză sistematică a literaturii nu a evidențiat diferențe semnificative între tromboliza intraarterială și intravenoasă pentru ocluzia de arteră bazilară [413].

Dispozitive de recanalizare intraarterială

Studiul MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) a evaluat un dispozitiv care înlătura trombul dintr-o arteră intracraniană. Recanalizarea a fost obținută la 48% (68/141) dintre pacienții la care s-a folosit dispozitivul la mai puțin de 8 ore de la debutul simptomelor de AVC [414]. Nu există SCR cu date de prognostic pentru niciunul dintre dispozitivele de recanalizare.

Terapia antiplachetară

Rezultatele a două studii intervenționale, randomizate, non-orb indică aspirina ca sigură și eficientă atunci când este începută până la 48 de ore după AVC [415, 416]. În termeni absoluți, pentru fiecare 1000 de pacienți tratați erau cu 13 pacienți în plus în viață sau independenți la sfârșitul perioadei de urmărire. Mai mult, tratamentul a crescut șansele de recuperare completă după AVC (OR 1,06; 95% CI 1,01-1,11): pentru fiecare 1000 de pacienți tratați, 10 pacienți în plus au avut o recuperare completă. Terapia antiplachetară a fost asociată cu un exces mic, dar net de hemoragii intracraniene simptomatice, două pentru fiecare 1000 de pacienți tratați, dar acesta a fost mai mult decât depășit de reducerea de șapte recurențe ale AVC ischemic și aproximativ o embolie pulmonară pentru fiecare 1000 de pacienți tratați.

Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, a arătat că aspirina (325 mg) administrată o dată pe zi pentru 5 zile consecutive și începută la sub 48 de ore de la debutul AVC nu a redus semnificativ progresia AVC comparativ cu placebo (RR 0,95; 95% CI 0,62-1,45) la pacienții cu pareză incompletă [417].

Folosirea clopidogrel, dipyridamol sau a combinațiilor de medicamente antiagregante orale în AVC ischemic acut nu a fost evaluată.

Într-un studiu dublu-orb de faza a II-a inhibitorul de glicoproteină IIb-IIIa abciximab a produs o deplasare nesemnificativă a prognosticului favorabil măsurat cu scorul Rankin modificat (mRS) la 3 luni, comparativ cu placebo (OR 1,20; 95% CI 0,84- 1,70) [418]. Un studiu de faza a III-a evaluând siguranța și eficiența abciximab a fost oprit prematur după includerea a 808 pacienți datorită

ratei crescute a hemoragiei intracraniane simptomatice sau fatale la abciximab comparativ cu placebo (5,5% față de 0,5%; $P=0,002$). Nici acest studiu nu a demonstrat nici o îmbunătățire a prognosticului sub tratament cu abciximab [419].

Anticoagularea precoce

Heparina nefracționată (HNF) administrată subcutanat în doze scăzute sau moderate [415], nadroparina [420, 421], certoparina [422], tinzaparina [423], dalteparina [424] și danaparoidul intravenos [425] nu au demonstrat un beneficiu general al anticoagulării inițiate la 24-48 de ore de la debutul AVC. Ameliorarea prognosticului sau reducerea ratelor de recurență a AVC au fost în majoritate contrabalansate de un număr crescut de complicații hemoragice. Într-o meta-analiză a 22 de studii, terapia anticoagulantă a fost asociată cu aproximativ nouă AVC ischemice recurente mai puțin, la 1000 de pacienți tratați (OR 0,76; 95% CI 0,65-0,88), și cu aproximativ nouă hemoragii intracraniene simptomatice mai multe la 1000 (OR 2,52; 95% CI 1,92-3,30) [426]. Totuși calitatea studiilor a variat considerabil.

Anticoagulatele testate au fost HNF, heparine cu greutate moleculară mică, heparinoizi, anticoagulate orale și inhibitori de trombină.

Puține studii clinice au evaluat raportul risc-beneficiu al administrării foarte precoce a HNF în AVC ischemic acut. Într-un studiu de anticoagulare la pacienți cu AVC nonlacunar în primele 3 ore mai mulți pacienți au fost independenți (38,9% față de 28,6%; $P=0,025$), s-au înregistrat mai puține decese (16,8% față de 21,9%; $P=0,189$), și mai multe hemoragii cerebrale simptomatice (6,2% față de 1,4%; $P=0,008$) [427]. În studiul RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage) pacienții tratați cu HNF au avut mai puține AVC recurente precoce și o incidență similară a evenimentelor hemoragice severe comparativ cu cei care au primit aspirină [428]. În grupul HNF, agravarea ischemică sau hemoragică a fost asociată cu niveluri plasmatiche neadecvate ale HNF. În urma acestor descoperiri, valoarea HNF administrată la scurt timp după debutul simptomelor este încă în discuție [429, 430]. SCR nu au identificat un beneficiu net al heparinei pentru nici unul dintre subtipurile de AVC. O meta-

analiză restrânsă la pacienții cu AVC cardioembolic acut a arătat că anticoagulantele administrate în maximum 48 de ore de la debutul clinic au fost asociate cu o reducere nesemnificativă în recurența AVC ischemic dar fără reducerea substanțială a deceselor sau dizabilității [431]. În ciuda lipsei de dovezi unii experți recomandă heparina în doză uzuală la pacienți selecționați, ca de exemplu cei cu surse cardiace de embolie cu risc înalt de re-embolizare, disecție arterială sau stenoză de grad înalt înaintea operației. Contraindicațiile tratamentului cu heparină includ infarctele de mari dimensiuni (de exemplu peste 50% din teritoriul ACM), hipertensiunea arterială necontrolabilă și modificări cerebrale microvasculare avansate

Neuroprotecția

Nici un program de neuroprotecție nu a demonstrat ameliorarea obiectivului primar predefinit. SCR recente cu agentul de capturare a radicalilor liberi NXY-059 [432], și cu sulfat de magneziu [433] au fost negative. Un studiu randomizat placebo-controlat de faza a III-a de rtPA intravenos urmat de terapie antioxidantă cu acid uric este în curs, urmând unui studiu sigur de faza a II-a [433]. O meta-analiză a sugerat un ușor beneficiu cu citicolină [435]; un studiu clinic cu acest agent este în curs.

Edemul cerebral și hipertensiunea intracraniană

Recomandări

- Terapia chirurgicală decompresivă în maximum 48 de ore de la debutul simptomelor este recomandată la pacienții de până la 60 de ani cu infarcte maligne ale ACM în evoluție (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă posibilitatea folosirii osmoterapiei în tratamentul tensiunii intracraniene ridicate înaintea chirurgiei dacă aceasta este preconizată (**Clasa III, Nivel C**).

- Nu se poate face nici o recomandare în ceea ce privește terapia hipotermică la pacienții cu infarcte cu efect de masă (**Clasa IV, GCP**).
- Se recomandă ca ventriculostomia sau decompresia chirurgicală să fie luate în considerare pentru tratamentul infarctelor cerebeloase care comprimă trunchiul cerebral (**Clasa III, Nivel C**).

Edemul cerebral cu efect de masă este principala cauză de deteriorare precoce și deces la pacienții cu infarcte mari supratentoriale. Edemul cerebral amenințător de viață apare între zilele a 2-a și a 5-a de la debutul AVC, dar până la o treime din pacienți pot suferi deteriorare clinică în primele 24 de ore de la instalarea AVC [436, 437].

Tratamentul medical

Tratamentul medical la pacienții cu infarcte mari cu efect de masă și edem cerebral este bazat în mare parte pe date observaționale. Tratamentul de bază include poziționarea capului ridicat până la 30 de grade, evitarea stimulilor nociceptivi, terapia durerii, oxigenare adecvată și normalizarea temperaturii corporale. Dacă monitorizarea presiunii intracraniene (PIC) este posibilă, perfuzia cerebrală ar trebui menținută la peste 70 mm Hg [438]. Glicerolul administrat intravenos (4x250 ml de glicerol 10% în 30-60 de minute) sau manitol (25-50 g la fiecare 3-6 ore) reprezintă prima linie de tratament medical dacă apar semne clinice sau radiologice de edem cerebral înlocuitor de spațiu [439, 440]. Soluțiile saline hipertone administrate intravenos sunt probabil la fel de eficiente [441]. Soluțiile hipotone și care conțin glucoză ar trebui evitate ca fluide de umplere vasculară. Dexametazona și corticosteroizii nu sunt utili [442]. Thiopentalul administrat ca bolus poate reduce rapid și semnificativ PIC și poate fi folosit pentru tratamentul crizelor acute. Tratamentul barbituric necesită monitorizarea PIC, electroencefalografică (EEG) și hemodinamică deoarece poate apărea o scădere semnificativă a tensiunii arteriale.

Hipotermia

Hipotermia ușoară (de exemplu, temperatura cerebrală între 32-33°C) scade mortalitatea la pacienții cu infarcte severe în teritoriul ACM, dar poate determina efecte secundare severe inclusiv recurența episoadelor de creștere a PIC în timpul reîncălzirii [443, 444]. Într-un mic SCR, hipotermia ușoară (35°C) asociată chirurgiei decompressive a dus la o tendință către un prognostic clinic mai bun decât chirurgia decompresivă singură (P=0,08) [445].

Chirurgia decompresivă

Infarctul malign de ACM: O analiză grupată a 93 de pacienți incluși în studiile DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) și HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) a arătat că la un an, mai mulți pacienți din grupul de chirurgie decompresivă, aveau un mRS≤4 sau mRS≤3 și mai mulți au supraviețuit (NNT 2, 4 și respectiv 2) față de grupul de control [446, 447]. Nu a existat o creștere a proporției pacienților care au supraviețuit chirurgiei în stare vegetativă (mRS=5). Criteriile de includere în această analiză combinată au fost vârsta 18-60 de ani, NIHSS >15, scăderea nivelului stării de conștiență cel puțin la scorul de 1 la itemul 1a al NIHSS, semne de infarct pe CT de 50% sau mai mult din teritoriul ACM sau >145 cm³ la DWI, și includere la <45 de ore de la debut (chirurgia la <48 de ore). Urmărirea supraviețuirii și statusului funcțional peste un an este la ora actuală în curs în studiile DECIMAL și DESTINY [447].

O sinteză a 12 studii observaționale retrospective a descoperit că vârsta de peste 50 de ani este un predictor de prognostic prost. Intervalul de timp până la intervenția chirurgicală, lateralitatea infarctului, semnele clinice de herniere înaintea operației și implicarea altor teritorii vasculare, nu au afectat prognosticul în mod semnificativ [448].

Infarctul cerebelos: ventriculostomia și chirurgia decompresivă sunt considerate tratamentele de elecție ale infactelor cerebeloase înlocuitoare de

spațiu deși lipsesc SCR. Ca și în infarctul supratentorial înlocuitor de spațiu, operația trebuie efectuată înaintea apariției semnelor de herniere. Prognosticul pentru supraviețuitori poate fi foarte bun, chiar și la pacienții care sunt în comă înaintea chirurgiei.

Prevenția și managementul complicațiilor

Recomandări

- Se recomandă ca infecțiile post-AVC să fie tratate cu antibiotice adecvate **(Clasa IV, GCP)**
- Administrarea profilactică de antibiotice nu este recomandată, iar levofloxacină poate fi nocivă la pacienții cu AVC acut **(Clasa II, Nivel B)**.
- Rehidratarea precoce și ciorapii de compresie gradată sunt recomandate pentru scăderea incidenței tromboembolismului venos **(Clasa IV, GCP)**.
- Mobilizarea precoce se recomandă pentru prevenirea complicațiilor, cum sunt pneumonia de aspirație, TVP și escarele **(Clasa IV, GCP)**.
- Se recomandă luarea în considerare a administrării heparinei subcutanate în doză scăzută sau a heparinelor cu greutate moleculară

mică pentru pacienții cu risc înalt de TVP sau embolie pulmonară (**Clasa I, Nivel A**).

- Administrarea de anticonvulsivante se recomandă pentru prevenirea crizelor convulsive recurente post-AVC (**Clasa I, Nivel A**). Administrarea profilactică de anticonvulsivante la pacienții cu AVC recent care nu au avut crize convulsive nu este recomandată (**Clasa IV, GCP**).
- O evaluare a riscului de cădere este recomandată la fiecare pacient cu AVC (**Clasa IV, GCP**).
- Suplimentele calciu/vitamina D se recomandă la pacienții cu AVC și risc de căderi (**Clasa II, Nivel B**).
- Bifosfonații (alendronat, etidronat și risedronat) se recomandă la femeile cu antecedente de fracturi (**Clasa II, Nivel B**).
- La pacienții cu AVC care au incontinență urinară se recomandă evaluarea urologică și tratamentul de specialitate (**Clasa III, Nivel C**).
- Evaluarea deglutiției este recomandată, dar nu există suficiente date pentru a recomanda abordări terapeutice specifice (**Clasa III, GCP**).
- Suplimentele alimentare orale se recomandă numai la pacienții cu AVC fără disfagie și care sunt malnutriți (**Clasa II, Nivel B**).
- Debutul precoce (în maximum 48 de ore) al alimentării nazogastrice (NG) se recomandă la pacienții cu AVC cu tulburări de deglutiție (**Clasa II, Nivel B**).
- Se recomandă ca alimentarea pe gastrostomă enterală percutanată (GEP) să nu se ia în considerare la pacienții cu AVC în primele 2 săptămâni (**Clasa II, Nivel B**).

Aspirația și pneumonia

Pneumonia bacteriană este una dintre cele mai importante complicații la pacienții cu AVC [449] și este cauzată în principal de aspirație [450]. Aspirația apare frecvent la pacienții cu tulburări ale stării de conștiență și la cei cu tulburări de deglutiție. Alimentarea orală trebuie să fie amânată până când pacientul

demonstrează deglutiție intactă cu cantități mici de apă și posibilitatea de a tuși la comandă. Alimentarea nazogastrică (NG) sau prin gastrostomă enterală percutană (GEP) pot preveni pneumonia de aspirație deși refluxul hranei lichide, staza gastrică, diminuarea reflexului de tuse și imobilizarea cresc riscul. Schimbarea frecventă a poziției pacientului în pat și terapia fizică pulmonară pot preveni pneumonia de aspirație. O stare de imunodepresie, mediată cerebral, contribuie la infecțiile post-AVC [451, 452]. Administrarea profilactică de levofloxacină (500 mg/100 ml/zi pentru 3 zile) nu este mai bună decât îngrijirea optimă la pacienții cu AVC acut nonseptic și a fost invers asociată cu prognosticul la 90 de zile (OR 0,19; 95% CI 0,04-0,87; P=0,03) [453].

Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară

Este unanim acceptat că riscul de TVP și embolie pulmonară (EP) poate fi scăzut prin hidratarea precoce și mobilizarea precoce. Deși ciorapii de compresiune gradată sunt eficienți în prevenirea tromboembolismului venos la pacienții chirurgicali, eficacitatea lor în AVC nu a fost dovedită [454]. La pacienții cu AVC heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) în doză scăzută au redus atât incidența TVP (OR 0,34; 95% CI 0,19-0,59) cât și a emboliei pulmonare (OR 0,36; 95% CI 0,15-0,87), fără un risc crescut de hemoragie intracerebrală (OR 1,39; 95% CI 0,53-3,67) sau extracerebrală (OR 1,44; 95% CI 0,13-16), NNT: 7 și 38 pentru TVP și respectiv EP, în timp ce HNF în doză mică a scăzut riscul de tromboză (OR 0,17; 95% CI 0,11- 0,26), dar nu a avut nici o influență asupra emboliei pulmonare (OR 0,83, 95% CI 0,53-1,31); riscul de HIC nu a fost crescut semnificativ statistic (OR 1,67; 95% CI 0,97-2,87) [455].

Cu toate acestea, profilaxia cu heparină în doză mică administrată subcutanat (5000 UI de două ori/zi) sau HGMM se indică la pacienți cu risc înalt de TVP sau EP (de exemplu datorită imobilizării, obezității, diabetului, AVC în antecedente) [456, 457].

Escarele de decubit

La pacienții cu risc înalt de a dezvolta escare, folosirea suprafețelor speciale de susținere, re poziționarea frecventă, optimizarea statusului nutrițional și hidratarea pielii din regiunea sacrată sunt strategii preventive adecvate [458].

Pielea pacientului incontinent trebuie menținută uscată. Pentru pacienții la risc deosebit de înalt trebuie folosită o saltea cu aer sau fluid.

Convulsiile

Crizele convulsive parțiale sau generalizate pot apărea în faza acută a AVC ischemic. Medicamentele antiepileptice standard trebuie folosite pe principiile generale de tratament al crizelor. Nu există dovezi că tratamentul antiepileptic profilactic ar fi benefic.

Agitația

Agitația și confuzia pot fi o consecință a AVC acut, dar se pot datora și complicațiilor cum ar fi febra, deshidratarea sau infecțiile. Tratamentul adecvat al cauzei trebuie să precedă orice tip de sedare sau tratament antipsihotic.

Căderile

Căderile sunt frecvente (până la 25%) după AVC în faza acută [459], în timpul recuperării în spital [460] și pe termen lung [461]. Factori de risc probabili pentru căderi la supraviețuitorii unui AVC [462] includ tulburările cognitive, depresia, polimedicatia și tulburările senzoriale [463, 464]. Un pachet de prevenție multidisciplinar care se concentrează pe factori personali și de mediu a

fost considerat ca având succes în cadrul departamentelor generale de reabilitare [465, 466]. Incidența leziunilor severe este de 5% [459] inclusiv fracturile de șold (care sunt de patru ori mai frecvente decât la subiecții de control de aceeași vârstă [467]) care sunt asociate cu prognostic prost [468]. Exercițiile fizice [469], suplimentele de calciu [470] și biofosfonații [471] cresc duritatea oaselor și scad rata fracturilor la pacienții cu AVC. Dispozitivele de protecție a șoldurilor pot reduce incidența fracturilor pentru grupurile de risc înalt în cadrul îngrijirii instituționalizate, dar dovezile sunt mai puțin convingătoare pentru folosirea lor în comunitate [472].

Infecțiile tractului urinar și incontinența

Majoritatea infecțiilor de tract urinar dobândite în spital sunt asociate cu folosirea cateterelor à demeure [473, 474]. Nu s-a demonstrat că riscul de infecție este redus prin cateterizarea intermitentă. Odată infecția urinară diagnosticată, trebuie alese antibioticele adecvate; pentru a evita dezvoltarea rezistenței bacteriene este mai bine să se evite administrarea profilactică a antibioticelor.

Incontinența urinară este frecventă după AVC, mai ales la pacienții mai vârstnici, cu grad mai ridicat de dizabilitate și cu tulburări cognitive [475]. Estimările recente sugerează o prevalență de 40-60% în populația cu AVC acut, dintre care 25% sunt încă incontinenți la externare și 15% rămân incontinenți după un an [476]. Incontinența urinară este un puternic predictor de prognostic funcțional prost chiar după corectarea pentru vârstă și status funcțional [477]. Totuși, datele din studiile disponibile sunt insuficiente pentru a ghida îngrijirile de continență ale adulților după AVC [474, 478]. Cu toate acestea, există dovezi sugestive că aportul profesional prin evaluare structurată, tratament și nursing specializat de continență poate reduce incontinența urinară și simptomele asociate după AVC. Evaluarea structurată și tratamentul fizic au fost demonstrate a îmbunătăți ratele de continență atât la pacienții internați cât și la cei din comunitate [474, 476].

Totuși, studiile intervenționale sunt insuficiente numeric și calitativ pentru a face vreo recomandare [478].

Disfagia și alimentarea

Disfagia orofaringiană apare la până la 50% dintre pacienții cu AVC cu hemiplegie [479]. Prevalența disfagiei este cea mai ridicată în fazele acute de AVC și scade până la aproximativ 15% la 3 luni [480]. Disfagia se asociază cu o incidență mai mare a complicațiilor medicale și cu o mortalitate generală crescută [479]. Interzicerea sau limitarea aportului oral poate agrava starea catabolică asociată unei boli acute cum este AVC. Estimările incidenței malnutriției variază de la 7-15% la internare [481, 482] la 22-35% la 2 săptămâni [483]. Printre pacienții care necesită reabilitare prelungită prevalența malnutriției poate atinge 50% [484]. Malnutriția este un factor de prognostic funcțional prost [485] și mortalitate crescută [486, 487]. Totuși suplimentele alimentare administrate de rutină la toți pacienții cu AVC acut nu au îmbunătățit prognosticul și nu au redus complicațiile [488]. Nu există studii cu suficientă putere axate pe suplimentarea nutritivă la pacienții cu AVC și risc înalt de malnutriție.

Pentru pacienții cu disfagie permanentă opțiunile pentru nutriție enterală includ

- alimentarea NG sau GEP. Un studiu de alimentare NG precoce (mediană 48 de ore după AVC), față de întârziată (o săptămână), nu a evidențiat un beneficiu al alimentării precoce, deși a existat o tendință către mai puține decese în grupul NG precoce [488]. Într-un studiu înrudit, examinând alimentarea prin GEP și NG în 30 de zile, alimentarea prin GEP nu a fost mai bună decât cea NG și de fapt a fost potențial nocivă [488]. Alimentarea prin GEP a fost studiată, deasemenea, în disfagia pe termen lung. Două studii comparând alimentarea prin GEP și NG au evidențiat o tendință de ameliorare a statusului nutrițional cu alimentarea prin GEP, dar nu au atins semnificația statistică [489, 490]. Studiile care s-au adresat

calității vieții au evidențiat că aceasta nu era crescută de alimentarea GEP [491, 492].

Recuperarea

Chiar cu îngrijiri optime în unități neuro-vasculare incluzând tromboliza, sub o treime din pacienți se recuperează complet după AVC [387]. Recuperarea medicală are scopul de a permite persoanelor cu dizabilități să atingă și să mențină funcția optimă fizică, intelectuală, psihologică și/sau socială [493]. Scopurile recuperării medicale se pot extinde de la intervențiile inițiale pentru diminuarea dizabilităților la intervenții mai complexe cu scopul de a încuraja participarea activă.

Cadrul recuperării medicale

Recomandări

- Internarea în unitatea neurovasculară este recomandată pentru pacienții cu AVC acut spre a beneficia de recuperare medicală multidisciplinară coordonată **(Clasa I, Nivel A)**
- Este recomandată recuperarea medicală precoce **(Clasa III, Nivel C)**.
- Se recomandă posibilitatea externării precoce din unitatea neurovasculară pentru pacienții stabili din punct de vedere medical cu afectări ușoare sau moderate în cazul în care recuperarea medicală este practică în comunitate de o echipă multidisciplinară cu experiență în AVC **(Clasa I, Nivel A)**.
- Se recomandă continuarea recuperării medicale după externare în primul an după AVC **(Clasa II, Nivel A)**.
- Se recomandă creșterea duratei și intensității recuperării medicale **(Clasa II, Nivel B)**.

O caracteristică-cheie a unităților neurovasculare este recuperarea practică de o echipă multidisciplinară specializată [494]. Studiul „Stroke Unit Trialists Collaboration” [61] a demonstrat ameliorarea supraviețuirii și a prognosticului funcțional pentru pacienții tratați într-un serviciu special dedicat AVC și existența de beneficii funcționale pe termen lung ale tratamentului în unități neurovasculare; urmărirea la 5 și la 10 ani a arătat persistența eficacității comparativ cu subiecții de control [495, 496]. Consecințele financiare și sociale ale spitalizării prelungite au dus la un interes crescut pentru facilitarea revenirii precoce în comunitate. În scopul externării rapide o echipă multidisciplinară cu experiență în tratamentul AVC, incluzând (cel puțin) asistentă medicală, fizioterapeut și ergoterapeut, poate reduce semnificativ zilele de spitalizare pentru anumiți pacienți cu AVC [497] cu afectare ușoară sau moderată [498]. Totuși serviciile specializate după externare sunt necesare: mortalitatea a crescut substanțial atunci când pacienții au fost externați rapid beneficiind ulterior numai de serviciile de recuperare obișnuite din comunitate [498].

O meta-analiză a arătat că recuperarea continuă după externare în primul an după AVC reduce riscul de deteriorare funcțională și îmbunătățește activitățile

vieții curente [500]. Intervențiile au inclus ergoterapia, fizioterapia și echipele multidisciplinare și de aceea nu se poate face o afirmație categorică cu privire la modul optim de administrare a serviciilor.

Momentul de debut, durata și intensitatea recuperării

Momentul optim de debut al recuperării este incert. Susținătorii terapiei precoce citează dovezi ale neuroimagisticii funcționale [501] și studiile pe animale [502, 503], care definesc perioada peri-infarct ca momentul crucial de debut al recuperării. Inițierea precoce a recuperării este o componentă-cheie a îngrijirii în unitatea neurovasculară [61], dar nu există un consens în definirea „terapiei precoce”. Studiile care compară inițierea „precoce” și „tardivă” a recuperării au raportat ameliorarea prognosticului dacă terapia este începută în primele 20-30 de zile [504, 505]. Multe dintre complicațiile imediate ale AVC (TVP, leziunile cutanate, apariția contracturilor, constipația și pneumonia de stază) sunt legate de imobilizare [506] și deci, mobilizarea este o componentă fundamentală a recuperării precoce. Momentul optim al primei mobilizări este incert, dar mobilizarea în primele câteva zile pare a fi bine tolerată [507]. Rezultatele preliminare ale studiului în curs AVERT de recuperare din primele 24 de ore sugerează că terapia fizică imediată este bine tolerată fără creșterea reacțiilor adverse [508].

Există puține studii pentru recuperarea la mai mult de un an după evenimentul acut și datele sunt neconcludente pentru a face o recomandare asupra recuperării în această fază [509].

Intensitatea mai mare a recuperării, mai ales partea concentrată pe activitățile vieții curente (ADL), este asociată cu prognostic funcțional mai bun [510, 511]. O sinteză a literaturii privind terapiile de recuperare a funcției brațului

sugerează de asemenea o relație doză-răspuns, deși heterogenitatea studiilor incluse a împiedicat o măsurare normală a efectelor [512]. Cele mai mari beneficii au fost observate în studiile de exerciții ale membrelor inferioare și de antrenament al activităților vieții curente.

Organizarea și „calitatea” îngrijirii pot fi mai importante decât numărul absolut de ore de terapie [513]. Într-o comparație între o echipă multidisciplinară specializată în AVC și o echipă de recuperare obișnuită, echipa specializată a obținut rezultate mai bune cu semnificativ mai puține ore de terapie [514].

Elemente ale recuperării

Recomandări:

- Fizioterapia este recomandată, dar modul optim de administrare este incert (**Clasa I, Nivel A**).
- Ergoterapia este recomandată, dar modul optim de administrare este incert (**Clasa I, Nivel A**).
- Deși evaluarea deficitelor de comunicare este recomandată, există date insuficiente pentru a recomanda tratamente specifice (**Clasa III, GCP**).
- Se recomandă oferirea de informații pacientului și aparținătorilor, dar dovezile nu susțin folosirea unui serviciu de legătură specializat în AVC pentru toți pacienții (**Clasa II, Nivel B**).
- Se recomandă ca recuperarea să fie luată în considerare la toți pacienții, dar există dovezi limitate care să ghideze tratamentul adecvat pentru cei cu dizabilitățile cele mai grave (**Clasa II, Nivel B**).
- Deși evaluarea deficitelor cognitive pare de dorit există date insuficiente pentru a recomanda tratamente specifice (**Clasa I, Nivel A**).
- Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru depresie în timpul spitalizării și al perioadei de urmărire (**Clasa IV, Nivel B**).
- Terapia medicamentoasă și nemedicamentoasă sunt recomandate pentru ameliorarea dispoziției (**Clasa I, Nivel A**).

- Terapia medicamentoasă trebuie luată în considerare pentru tratamentul labilității emoționale post-AVC (**Clasa II, Nivel B**).
- Terapia cu antidepressive triciclice și anticonvulsivante este recomandată pentru tratamentul durerii neuropate post-AVC la pacienți selecționați (**Clasa III, Nivel B**).
- Se recomandă evaluarea toxinei botulinice în tratamentul spasticității post-AVC, dar beneficiile funcționale sunt incerte (**Clasa III, Nivel B**).

Rezultatele studiilor de unități neurovasculare favorizează echipele coordonate multidisciplinare alcătuite din personal cu experiență în îngrijirea AVC [515].

Alcătuirea acestor echipe nu este formal prescrisă, dar include de obicei medici specializați în AVC, personal de nursing, fizioterapeuți, ergoterapeuți și logopezi.

Fizioterapia

Nu există un model de fizioterapie net superior pentru recuperarea post-AVC [516, 517], dar există anumite dovezi care susțin intervenții specifice. Câteva grupuri au arătat că forța poate fi îmbunătățită de o manieră dependentă de doză, fără creșterea spasticității [512]. Stimularea funcțională electrică poate crește forța, dar efectul asupra prognosticului clinic este incert [518].

O sinteză a literaturii de specialitate nu a demonstrat eficacitatea antrenamentului pe covor rulant în ameliorarea mersului [519]. Antrenamentul electromecanic al mersului în combinație cu terapia fizică poate fi mai eficient decât fizioterapia singură [520]. Există puține date care să susțină folosirea pe scară largă a ortezelor și dispozitivelor de asistare [521].

Statusul cardiovascular se poate deteriora în timpul fazei de recuperare post-AVC. Această decon condiționare fizică afectează negativ recuperarea activă și

este marker de risc pentru evenimente ulterioare [522]. O meta-analiză a arătat că exercițiile aerobice pot crește capacitatea de exercițiu la persoanele cu deficite ușoare și moderate post-AVC [469].

Tehnicile bazate pe constrângere implică exerciții intensive cu scop definit ale membrului paretic, cu imobilizarea membrului non-paretic. Studiul EXCITE a raportat rezultate pozitive ale acestei metode la 3-9 luni de la AVC într-un grup de supraviețuitori ai AVC stabili din punct de vedere medical, cu un oarecare beneficiu asupra mișcărilor brațului, persistent la un an [523].

Ergoterapia

O sinteză a nouă studii care comparau ergoterapia bazată pe activitățile vieții curente (ADL) cu terapia obișnuită a raportat ameliorarea prognosticului funcțional în grupul cu intervenția activă [525]. Aceste date nu justifică concluzii asupra modului optim de ergoterapie. O meta-analiză a studiilor de ergoterapie din comunitate a descoperit performanțe ameliorate la indicii ADL. Cele mai mari efecte au fost observate la pacienții mai în vârstă și pentru folosirea intervențiilor focalizate [525]. Ergoterapia bazată pe activități de relaxare (loisir) nu a dus la ameliorarea ADL. Un studiu de ergoterapie la pacienții instituționalizați post-AVC a arătat deteriorare funcțională mai mică în grupul cu intervenție activă [526]. Nu există date din studii controlate care să descrie eficiența ergoterapiei la peste un an de la AVC.

Logopedia

Logopedia poate optimiza deglutiția în condiții de siguranță și poate asista comunicarea. Două studii de logopedie pentru ameliorarea disfagiei nu au arătat diferențe față de îngrijirile obișnuite [527]. Un studiu comparând tratamentul prin

instrucțiuni simple în scris pentru pacienți și aparținători cu administrarea de niveluri gradate de intervenție logopedică pentru disfagie nu a găsit diferențe în prognosticul celor două grupuri [528].

Afazia și dizartria sunt simptome frecvente după AVC și influențează calitatea vieții [529]. O sinteză a literaturii privind logopedia pentru dizartrie în afectarea cerebrală non-progresivă (AVC și traumatisme craniene) nu a găsit dovezi de bună calitate în ceea ce privește beneficiul [530]. Similar, o sinteză a literaturii privind logopedia pentru afazie [531] a raportat insuficiente dovezi de bună calitate pentru a recomanda intervenții formale sau informale. Studiile incluse în această sinteză se desfășurau în comunitate și aveau o durată medie a terapiei de 3 luni: oferă puține informații asupra recuperării intraspitalicești în faza acută. Două meta-analize înrudite ale studiilor cu defecte de design au conchis că ameliorarea vorbirii este mai mare dacă logopedia este inițiată precoce [532, 533]. Dovezi limitate susțin posibilitatea folosirii terapiei de constrângere modificate pentru pacienții cu afazie [534, 535].

Serviciile de legătură pentru AVC și informarea

O sinteză de dată recentă a literaturii comparând serviciile specializate de legătură pentru AVC față de îngrijirile obișnuite nu a găsit dovezi de îmbunătățire a ADL, stării de sănătate subiective sau a sănătății aparținătorilor [536]. La analiza pe subgrupuri, succesul serviciilor de legătură pentru AVC a fost determinat de vârsta mai tânără, deficite mai puțin severe și concentrarea asupra educației în cadrul serviciului. Informarea neadecvată duce la scăderea calității vieții pacienților cu AVC și a familiilor lor [537]. Există anumite dovezi că informarea combinată cu sesiunile educaționale ameliorează cunoștințele și este mai eficientă decât informarea singură [538]. Pe măsură ce pacientul progresează de la recuperarea în cadrul spitalului către comunitate, implicarea aparținătorilor în recuperare devine din ce în ce mai importantă. Educarea formală a aparținătorilor în administrarea de îngrijiri scade costurile de personal și crește calitatea vieții [539].

Alte grupuri

În funcție de scopurile specifice ale fiecărui pacient, aportul altor terapii poate fi indicat. Astfel de grupuri includ dieteticieni, opticieni și asistenți sociali. Deși cercetările formale în acest domeniu sunt limitate, unii autori au susținut că personalul specializat creează un „mediu îmbogățit” care încurajează practicarea activităților de recuperare în afara perioadelor formale de terapie [540].

Deficitele cognitive:

Deficitele cognitive sunt frecvente după AVC și influențează calitatea vieții. În prezent nu există dovezi pentru eficiența recuperării special dedicate memoriei [541]. Antrenamentul cognitiv pentru deficitul de atenție nu a rezultat în îmbunătățiri clinic semnificative pentru măsurătorile ADL [542]. Exercițiile pentru neglijența spațială au îmbunătățit măsurătorile dar nu a fost demonstrat un efect asupra ADL [543]. Câteva studii au evaluat strategiile de antrenament de recuperare în inatenția vizuală și apraxie: nu se pot trage concluzii specifice [544].

Sexualitatea:

Sexualitatea poate fi afectată după un AVC. Limitările fizice subiacente și bolile vasculare concomitente se pot asocia cu efectele secundare ale medicamentelor [545]. Este de dorit să se discute problemele de sexualitate și viață intimă cu pacienții [546]. Oferirea de sprijin și informații este importantă: mulți pacienți se tem pe nedrept că reluarea unei vieți sexuale active poate duce la un nou AVC [547].

Complicațiile care afectează recuperarea:

Recuperarea poate fi compromisă de complicații care pot fi puternici predictorii de prognostic funcțional prost și mortalitate. Complicații frecvente în timpul recuperării intraspitalicești includ depresia, durerile de umăr, căderile, tulburările micționale și pneumonia de aspirație [548]. Unele dintre acestea sunt discutate la capitolul „Prevenția complicațiilor”

Depresia post-AVC:

Depresia post-AVC este asociată cu rezultate slabe ale recuperării și în final cu un prognostic prost [549, 550]. În practica clinică, numai o minoritate a pacienților depresivi sunt diagnosticați și încă și mai puțini sunt tratați [551]. Depresia a fost raportată la mai puțin de 33% dintre supraviețuitorii AVC, comparativ cu 13% dintre subiecții de aceeași vârstă și sex [552] dar fără AVC, ținând cont însă, că estimările fiabile ale incidenței și prevalenței depresiei în cohortele de AVC sunt limitate [550]. Factorii de predicție ai depresiei post-AVC în unitățile de recuperare includ dizabilitatea fizică crescută, tulburările cognitive și severitatea AVC [550]. Nu există consens cu privire la metoda optimă de screening sau diagnostic pentru depresia post-AVC. Instrumentele standard de screening pentru depresie pot fi neadecvate pentru pacienții cu afazie sau tulburări cognitive [553, 554].

Medicamentele antidepressive cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepressivele heterociclice pot ameliora dispoziția după AVC [555, 556], dar există mai puține dovezi că acestea pot duce la remisiunea completă a unui episod depresiv major sau că pot preveni depresia. ISRS sunt mai bine tolerați decât heterociclicele [557]. Nu există dovezi de bună calitate pentru recomandarea psihoterapiei în tratamentul sau prevenția depresiei post-AVC [558], deși astfel de terapii pot ameliora dispoziția. Lipsesc deasemenea dovezile privind efectul tratării depresiei post-AVC asupra recuperării sau

prognosticului funcțional. Labilitatea emoțională este un simptom deranjant pentru pacienți și aparținători. ISRS pot scădea accesele de emotivitate, dar efectele asupra calității vieții sunt neclare [559].

Durerea și spasticitatea

Durerile de umăr post-AVC sunt frecvente [560] mai ales la pacienții cu afectarea funcționalității brațului și status funcțional precar, asociindu-se și cu un prognostic mai prost. Mișcarea pasivă a membrului paretic poate fi o metodă preventivă [561]. Stimularea electrică este frecvent folosită în tratament, dar eficiența sa nu este dovedită [562]. O sinteză Cochrane a descoperit că există date insuficiente pentru a recomanda folosirea de orteze pentru subluxația umărului deși există o tendință de eficiență a mobilizării în eșarfă a brațului afectat [563].

Lamotrigina și gabapentina pot fi luate în considerare pentru durerea neuropată [564]. Par a fi bine tolerate, dar trebuie luate în considerare efectele secundare cognitive. Spasticitatea în faza cronică poate afecta negativ ADL și calitatea vieții [565]. Terapia posturală și dinamică, terapia de relaxare, atelele și suporturile sunt toate frecvent folosite, dar lipsesc dovezile solide [566]. Farmacoterapia cu toxină botulinică s-a dovedit eficientă asupra tonusului muscular al membrilor, dar beneficiile funcționale sunt mai puțin studiate [567-569]. Medicamentele administrate pe cale orală au o utilitate limitată de efectele secundare [570].

Eligibilitatea pentru recuperare

Un predictor important al prognosticului recuperării este severitatea inițială a AVC [549]. Dizabilitatea pre-AVC este de asemenea un predictor puternic al prognosticului [571]. Alți factori cum ar fi sexul [572], etiologia AVC [573], vârsta [574] și topografia leziunii [575] au fost toți studiați ca predictori ai prognosticului recuperării; totuși, nu există dovezi că acești factori nemodificabili ar trebui să

influențeze deciziile asupra recuperării [576]. Internarea într-o unitate specializată neurovasculară ameliorează prognosticul pentru toate accidentele vasculare indiferent de vârstă, sex sau severitate [61]. Excluderea de la recuperare pe baza dizabilității pre-AVC rămâne o problemă controversată [577, 578]. Pacienții cu cele mai severe deficite cognitive sau fizice au fost excluși din majoritatea studiilor de recuperare și de aceea este necesară precauție în extrapolarea rezultatelor la acest grup [579]. Date limitate sugerează că recuperarea activă permite pacienților cu dizabilități grave revenirea la domiciliu [580, 581]. Pentru cei care nu pot participa activ, au fost recomandate mișcărilor pasive pentru prevenirea contracturilor sau escarelor [2].

Anexe

Comitetul de redactare a recomandărilor ESO (EUSI):

Președinte: Werner Hacke, Heidelberg, Germania

Vicepreședinți: Marie-Germaine Bousser, Paris, Franța; Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie

Educație, adresare și camera de gardă

Vicepreședinți: Michael Brainin, Krems, Austria; José Ferro, Lisabona, Portugalia

Membri: Charlotte Cordonnier, Lille, Franța; Heinrich P. Mattle, Berna, Elveția; Keith Muir, Glasgow, Marea Britanie; Peter D. Schellinger, Erlangen, Germania

Contribuție importantă: Isabel Henriques, Lisabona, Portugalia

Unități neurovasculare:

Vicepreședinți: Hans-Christoph Diener, Essen, Germania; Peter Langhorne, Glasgow, Marea Britanie

Membri: Antony Davalos, Barcelona, Spania; Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie; Veronika Skvortsova, Moscova, Rusia

Imagistică și diagnostic

Vicepreședinți: Michael Hennerici, Mannheim, Germania; Markku Kaste, Helsinki, Finlanda

Membri: Hugh S. Markus, Londra, Marea Britanie; E. Bernd Ringelstein, Münster, Germania; Rüdiger von Kummer, Dresda, Germania; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Marea Britanie

Contribuție importantă: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Germania

Prevenția

Vicepreședinți: Philip Bath, Nottingham, Marea Britanie; Didier Leys, Lille, Franța

Membri: Álvaro Cervera, Barcelona, Spania; László Csiba, Debrețin, Ungaria; Jan Lodder, Maastricht, Olanda; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Suedia

Tratamentul general

Vicepreședinți: Christoph Diener, Essen, Germania; Peter Langhorne, Glasgow, Marea Britanie

Membri: Antony Davalos, Barcelona, Spania; Gary Ford, Newcastle, Marea Britanie; Veronika Skvortsova, Moscova, Rusia

Tratamentul acut și tratamentul complicațiilor

Vicepreședinți: Angel Chamorro, Barcelona, Spania; Bo Norrving, Lund, Suedia

Membri: Valeria Caso, Perugia, Italia; Jean-Louis Mas, Paris, Franța; Victor Obach, Barcelona, Spania; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germania; Lars Thomassen, Bergen, Norvegia

Recuperare

Vicepreședinți: Kennedy Lees, Glasgow, Marea Britanie; Danilo Toni, Roma, Italia

Membri: Stefano Paolucci, Roma, Italia; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlanda; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suedia; Marion F. Walker, Nottingham, Marea Britanie

Contribuție importantă: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Mulțumiri Dr Michael Shaw pentru ajutorul pe durata pregătirii acestui manuscris

Tabele

Tabelul 1: Clasificarea dovezilor pentru diagnostic și măsuri terapeutice (după [582]):

Schema de clasificare a dovezilor pentru o măsură diagnostică		Schema de clasificare a dovezilor pentru o intervenție terapeutică
Clasa I	Un studiu prospectiv pe un număr mare de persoane cu afecțiunea suspectată, folosind o metodă „gold standard” pentru definirea cazurilor, unde testul este aplicat cu evaluare “în orb”, permițând evaluarea testelor adecvate de acuratețe diagnostică	<p>Un studiu clinic de putere adecvată, prospectiv, randomizat, controlat, cu evaluare mascată a rezultatelor într-o populație reprezentativă sau o sinteză de putere adecvată a studiilor clinice randomizate controlate cu evaluare mascată a rezultatelor în populații reprezentative.</p> <p>Sunt necesare următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. mascarea randomizării; b. rezultatul(ele) primar(e) este(sunt) clar definit(e); c. criteriile de includere/excludere sunt clar definite; d. evidența adecvată a celor care sunt pierduți din studiu și a celor care trec în celălalt

		<p>grup cu numere suficient de mici pentru a avea un potențial minim de interferență cu rezultatele; și</p> <p>e. caracteristicile de bază relevante sunt prezentate și echivalente între grupurile de tratament sau există ajustare statistică adecvată pentru diferențe.</p>
Clasa II	<p>Un studiu prospectiv al unui spectru îngust de persoane cu boala suspectată sau un studiu retrospectiv bine proiectat al unui spectru larg de persoane cu o boală diagnosticată (prin „gold-standard”) comparativ cu un spectru larg de subiecți de control, în care testul este aplicat cu evaluare “în orb”, permițând evaluarea testelor adecvate de acuratețe diagnostică.</p>	<p>Studiu prospectiv de cohortă cu grup de control într-o populație reprezentativă cu evaluare mascată a rezultatelor care întrunește criteriile a - e de mai sus sau un studiu randomizat, controlat, într-o populație reprezentativă care nu întrunește unul din criteriile a-e.</p>
Clasa III	<p>Dovezi oferite de un studiu retrospectiv în care fie grupul persoanelor cu boala diagnosticată, fie grupul de control aparțin unui spectru îngust, și în care testul este aplicat cu evaluare “în orb”</p>	<p>Toate celelalte studii controlate (incluzând cazurile de control bine definite pentru studiile de istorie naturală a bolii, sau pacienții servind ca proprii subiecți de control) într-o populație reprezentativă în care evaluarea rezultatelor este independentă de tratament.</p>
	Dovezi din studii necontrolate,	Dovezi din studii necontrolate, serii

Clasa IV	serii de cazuri, prezentări de caz sau opinia experților	de cazuri, prezentări de caz sau opinia experților
-----------------	--	--

Tabelul 2: Definiții pentru nivelurile de recomandare (după [582])

Nivel A	Stabilit ca folositor/predictiv sau nefolositor/nepredictiv pentru o măsură diagnostică sau stabilit ca eficient, ineficient sau nociv pentru o intervenție terapeutică; necesită cel puțin un studiu convingător de Clasa I sau cel puțin două studii convingătoare, compatibile, de Clasa II
Nivel B	Stabilit ca folositor/predictiv sau nefolositor/nepredictiv pentru o măsură diagnostică sau stabilit ca eficient, ineficient sau nociv pentru o intervenție terapeutică; necesită cel puțin un studiu convingător de Clasa II sau dovezi covârșitoare de Clasa III
Nivel C	Stabilit ca posibil folositor/predictiv sau nefolositor/nepredictiv pentru o măsură diagnostică sau stabilit ca posibil eficient, ineficient sau nociv pentru o intervenție terapeutică; necesită cel puțin două studii de Clasa III.
Aspecte de bună practică clinică (puncte GCP- <i>good clinical</i>)	Practica optimă recomandată pe baza experienței grupului de elaborare a ghidului. De obicei bazate pe dovezi de Clasa IV indicând incertitudine clinică

<i>practice)</i>	mare, astfel de aspecte de GCP pot fi utile pentru personalul sanitar
------------------	---

Tabelul 3: Teste diagnostice de urgență la pacienții cu AVC acut

Pentru toți pacienții	
1	Imagistică cerebrală: CT sau IRM
2	ECG
3	<i>Analize de laborator</i> Hemoleucograma completă, timpul de protrombină sau INR, timpul parțial de trombină (PTT), electroliții serici, glicemia Proteina C reactivă (PCR) sau VSH Biochimia hepatică și renală
În cazuri selecționate	
4	Ecografie Doppler/ duplex extracraniană și transcraniană
5	ARM sau CTA
6	IRM de difuzie și perfuzie sau CT de perfuzie
7	Ecocardiografie (transtoracică și/sau transesofagiană)
8	Radiografie pulmonară
9	Pulsoximetrie și analiza gazelor sanguine arteriale
10	Puncție lombară
11	EEG
12	Probe toxicologice

Tabelul 4:**Cerințe recomandate pentru centrele care tratează pacienți cu AVC acut**

Unități neurovasculare primare	Unități neurovasculare specializate
Disponibilitatea CT 24 de ore	IRM/ARM/CTA
Ghiduri stabilite de tratament al AVC și proceduri operaționale, incluzând protocoale de rtPA intravenos 24/7	Ecografie transesofagiană
Cooperare strânsă a neurologilor, interniştilor și experților în recuperare	Angiografie cerebrală
Personal de nursing cu studii de specialitate	Ecografie Doppler transcraniană
Recuperare precoce interdisciplinară în unitatea neurovasculară incluzând logopedie, ergoterapie și fizioterapie	Ecografie duplex color extracraniană și intracraniană
Investigații neurosonologice disponibile în 24 de ore (ecografie Doppler extracraniană)	Consultații de specialitate neuroradiologice, neurochirurgicale și de chirurgie vasculară (incluzând rețele de telemedicină)
Ecocardiografia transtoracică	Chirurgia carotidiană
Analize de laborator (inclusiv parametrii de coagulare)	Angioplastie și stentare
Monitorizarea tensiunii arteriale, electrocardiogramei, saturației în oxigen, glicemiei, temperaturii	Monitorizare automată a pulsoximetriei, tensiunii arteriale
Monitorizare ECG automată la patul	Rețele stabilite de facilități de recuperare

bolnavului	pentru a oferi un proces continuu de îngrijire, incluzând colaborarea cu centrele de recuperare exterioare
------------	--

Tabel 5:

Analize de laborator ulterioare în funcție de tipul de AVC și etiologia suspectată

Toți pacienții	Hemoleucogramă completă, electroliți, glucoză, lipide, creatinină, PCR sau VSH
Tromboză venoasă cerebrală, hipercoagulabilitate	Screening de trombofilie AT3, mutații de factor 2, 5, factor 8, proteina C, proteina S, anticorpi antifosfolipidici, D-dimeri, homocisteină
Tulburare hemoragipară	INR, aPTT, fibrinogen etc.
Vasculită sau boală de sistem	LCR, screening pentru autoanticorpi, anticorpi specifici sau PCR pentru HIV, sifilis, borrelioză, tuberculoză, fungi, droguri Hemoculturi
Suspiciune de boli genetice, de ex. mitocondriopatii (MELAS), CADASIL, siclemie, boala Fabry, cavernoame multiple etc.	Testare genetică

Tabelul 6:

Numărul de pacienți de tratat (NNT) pentru a preveni un AVC pe an la pacienții care sunt operați pentru stenoză de ACI; toate procentajele se referă la metoda NASCET (modificat după [583] și [339])

Boala	NNT pentru a evita un AVC/an
Asimptomatic (60–99%)	85
Simptomatic (70–99%)	27
Simptomatic (50–69%)	75
Simptomatic (>50%) la bărbați	45
Simptomatic (>50%) la femei	180
Simptomatic (>50%) > 75 ani	25
Simptomatic (>50%) < 65 ani	90
Simptomatic (>50%) < 2 săptămâni de la eveniment	25
Simptomatic (>50%) > 12 săptămâni de la eveniment	625
Simptomatic (\leq 50%)	Nici un beneficiu

Tabelul 7:

Reducerea relativă a riscului (RRR), reducerea absolută a riscului (ARR) și numărul de pacienți de tratat (NNT) pentru a evita un eveniment vascular major pe an la pacienții cu terapie antitrombotică (modificat după [319, 322, 583])

Boala	Tratamentul	RRR %	ARR % /an	NNT pentru a evita un eveniment pe an
AVC ischemic noncardioembolic sau AIT	Aspirină/PCB	13	1.0	100
	Aspirină + DIP/PCB	28	1.9	53
	Aspirină + DIP/Aspirină	18	1.0	104
	Clop/PCB	23	1.6	62
	Clop/Aspirină	10	0.6	166
Fibrilația atrială (prevenția primară)	Warfarină/PCB	62	2.7	37
	Aspirină/PCB	22	1.5	67
Fibrilația atrială (prevenția secundară)	Warfarină/PCB	67	8	13
	Aspirină/PCB	21	2.5	40

PCB – placebo, CLOP – clopidogrel, DIP- dipiridamol

Tabelul 8:

Reducerea relativă a riscului (RRR), reducerea absolută a riscului (ARR) și numărul de pacienți de tratat (NNT) pentru a evita un eveniment vascular major pe an la pacienții cu modificări ai factorilor de risc (modificat după [288, 2290, 294, 583])

Afecțiune clinică	Tratament	RRR%	ARR% pe an	NNT pentru a evita un eveniment pe an
Populația generală cu tensiune arterială crescută	Antihipertensiv	42	0,4	250
Populația generală cu risc vascular crescut	IECA	22	0,65	154
Post-AVC/ AIT cu tensiune arterială crescută	Antihipertensiv	31	2,2	45
Post-AVC/ AIT	IECA ± diuretic	24	0,85	118

cu tensiune arterială normală				
Post-AVC/ AIT	Statine	16	0,44	230
	Renunțarea la fumat	33	2,3	43

Tabelul 9:

Riscul de AVC sau deces din studii randomizate de mari dimensiuni comparând tratamentul endovascular și chirurgical la pacienții cu stenoză severă de carotidă - date de intenție-de-tratament [intention-to-treat]; nec: necunoscut)

Rezultat	AVC de orice tip sau deces la 30 de zile		AVC dizabilitant sau deces la 30 de zile		AVC ipsilateral după 30 de zile	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n(%)	CEA n (%)
CAVATAS [347]	25 (10,0)	25 (9,9)	16 (6,4)	15 (5,9)	6+	10+
SAPPHIRE [346]	8 (4,8)	9 (5,4)	Nec	Nec	Nec	Nec
SPACE	46 (7,7)	38 (6,5)	29 (4,8)	23 (3,9)	4 (0,7)*	1 (0,2)*

[345, 584]						
EVA3S [344]	25 (9,6)	10 (3,9)	9 (3,4)	4 (1,5)	2 (0,6)*	1 (0,3)*

+: Durată de urmărire medie 1,95 ani; *: până la 6 luni

Bibliografie:

Referințele importante pentru anumite teme sunt marcate cu asterisc

1. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
2. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
3. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee

and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.

4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.

5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.

6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.

7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.

8. ••• Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.

9. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:2502- 2511.

10. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. JAMA 2000;283:3102-3109.
11. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. Stroke 2005;36:1597-1616.
12. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittlemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998;29:554-562.
13. Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringel PA. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. In: Diener HC, ed. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
14. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial

Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.

15. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraha TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.

16. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.

17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.

18. The National Board of Health and Welfare: Swedish National Guidelines for the Management of Stroke, Version for Health and Medical Personnel 2000. Available at: www.sosse/sosmenyeh.htm 2000:Article number: 2002-2102-2001.

19. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.

20. Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.

21. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
22. Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
23. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
24. Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
25. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
26. Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
27. Yu RF, San Jose MC, Manzanilla BM, Oris MY, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
28. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
29. Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: the T.L.L. Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
30. Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, Morris DL, Johnson AM, Brice JH: Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
31. Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.

32. Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: a local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
33. Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211- 216.
34. DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
35. Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle HP: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
36. Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
37. Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick JP: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.
38. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
39. Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
40. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: awareness of the signs, symptoms and risk factors--a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
41. Evci ED, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in Turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.

42. Sug Yoon S, Heller RF, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald PE: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an Australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
43. Pandian JD, Jaison A, Deepak SS, Kalra G, Shamsheer S, Lincoln DJ, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest India. *Stroke* 2005;36:644-648.
44. DuBard CA, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
45. Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [Optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
46. Schmidt NK, Huwel J, Weisner B: [Causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit. Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
47. Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
48. Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
49. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
50. Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33:160-166.
51. Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.

52. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
53. Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.
54. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
55. Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.
56. Wang MY, Lavine SD, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy ML, Giannotta SL: Treating stroke as a medical emergency: a survey of resident physicians' attitudes toward "brain attack" and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115; discussion 1115-1107.
57. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
58. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015- 1020.
59. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
60. Nor AM, McAllister C, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Jenkinson D, Ford GA: Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
61. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.

62. Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
63. Barsan WG, Brott TG, Broderick JP, Haley EC, Levy DE, Marler JR: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
64. Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
65. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD: The Cologne stroke experience: safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
66. Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
67. Svenson JE, O'Connor JE, Lindsay MB: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med J* 2006;25:170-172.
68. Silliman SL, Quinn B, Huggett V, Merino JG: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
69. Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air:ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
70. Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
71. Silbergleit R, Scott PA, Lowell MJ: Cost-effectiveness of helicopter transport of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.
72. Shafiqat S, Kvedar JC, Guanci MM, Chang Y, Schwamm LH: Role for telemedicine in acute stroke. Feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141-2145.
73. Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The

- Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.
74. Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
75. Wang S, Lee SB, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, Nichols FT, 3rd, Hess DC, Adams RJ: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
76. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
77. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
78. Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: REACH: clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
79. Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
80. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
81. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR: Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.

82. Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons J, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona//Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
83. de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;70:1238-1243.
84. Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
85. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
86. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
87. Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.
88. Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-CT-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.
89. Mehdiratta M, Woolfenden AR, Chapman KM, Johnston DC, Schulzer M, Beckman J, Teal PA: Reduction in IV t-PA door to needle times using an Acute Stroke Triage Pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.
90. NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers

and implications for community practice and patient care. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.

91. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.

92. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD: Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616

93. Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the Brain Attack Coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.

94. Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "Stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.

95. Lindsberg PJ, Happola O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.

96. Hamidon BB, Dewey HM: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.

97. Goldstein LB, Simel DL: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.

98. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and

- ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.
99. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.
100. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.
101. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
102. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff-Lindquist J, Samsa GP, Horner RD: VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
103. Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total Quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Arch Neurol* 2007;64:1466-1474.
104. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
105. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.
106. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.
107. LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.

108. Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
109. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.
110. Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
111. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
112. Walsh T, Cotter S, Boland M, Grealley T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.
113. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.
114. Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.
115. Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.
116. ••• Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.
117. Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of Australian stroke services: a prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.
118. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.

119. Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
120. Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
121. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
122. Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991:88-94.
123. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusionweighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
124. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.
125. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
126. ••• The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
127. ••• Wardlaw JM, Keir SL, Dennis MS: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:77-81.
128. ••• Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC,

Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.

129. •• Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: the role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.

130. Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J: What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 2004;8:iii, ix, 1-180.

131. •• Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.

132. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.

133. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.

134. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000;355:1670-1674.

135. Wardlaw JM, Mielke O: Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.

136. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, Lewis SC, Mielke O: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:452-458.

137. von Kummer R: Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.
138. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
139. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15; discussion 16-18.
140. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.
141. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology* 2007;243:720-726.
142. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
143. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
144. •• Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.
145. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.

146. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.
147. •• Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.
148. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
149. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS: MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
150. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.
151. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
152. Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Dillon WP, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
153. ••• Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490.
154. •• Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.

155. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
156. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
157. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
158. Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
159. Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
160. ••• Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
161. ••• Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
162. Carpenter TK, Armitage PA, Bastin ME, Wardlaw JM: DSC perfusion MRI Quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;55:1342-1349.
163. Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorovic V, Hand PJ, Dennis MS: Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104.

164. Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
165. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: "Clinical-CT mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
166. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
167. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
168. Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
169. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
170. ••• Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
171. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
172. Flossmann E, Rothwell PM: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
173. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.

174. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
175. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
176. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
177. Droste DW, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.
178. Droste DW, Nabavi DG, Kemeny V, Schulte-Altedorneburg G, Ritter MA, Weber S, Ringelstein EB: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:193-199.
179. Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
180. ••• Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
181. Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
182. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.

183. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
184. Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
185. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
186. Klötzsch C, Janssen G, Berlitz P: Transesophageal echocardiography and contrast- TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
187. Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
188. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
189. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC: Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
190. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
191. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.

192. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
193. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99 – 103.
194. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
195. Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
196. Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
197. Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial Electrocardiographic Assessments Significantly Improve Detection of Atrial Fibrillation 2.6-Fold in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
198. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.
199. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
200. Lerakis S, Nicholson WJ: Part I: use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
201. Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients

with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 1999;161:989-996.

202. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.

203. Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: PredischARGE twodimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.

204. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.

205. Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.

206. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.

207. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.

208. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.

209. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup metaanalysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-796.
210. •• Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
211. ••• Mancía G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
212. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr., Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073- 2082.
213. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and

mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

214. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.

215. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.

216. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.

217. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.

218. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.

219. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOTLLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.

220. ••• Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
221. ••• Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
222. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
223. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
224. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
225. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
226. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
227. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
228. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
229. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.

230. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
231. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
232. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
233. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Jr., Kawachil, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
234. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
235. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
236. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior TIA, lipidlowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
237. JSHIPURA KJ, ASCHERIO A, MANSON JE, STAMPFER MJ, RIMM EB, SPEIZER FE, HENNEKENS CH, SPIEGELMAN D, WILLETT WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
238. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
239. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
240. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: the JACC Study. *Stroke* 2006;37:20- 26.

241. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
242. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
243. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
244. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
245. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
246. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
247. Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062
248. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of

myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.

249. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.

250. Tornwall ME, Virtamo J, Korhonen PA, Virtanen MJ, Albanes D, Huttunen JK: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6- year follow-up of the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.

251. ••• Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.

252. The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.

253. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.

254. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876- 1882.

255. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.

256. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.

257. ••• Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.

258. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
259. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
260. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
261. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
262. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
263. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
264. de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: arandomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
265. Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, Rexrode KM, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.

266. Bartolucci AA, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
267. ••• Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sexspecific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
268. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
269. ••• Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
270. Hobson RW, 2nd, Krupski WC, Weiss DG: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263; discussion 263-255.
271. Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.
272. ••• Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
273. ••• Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.

274. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
275. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
276. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
277. ••• Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
278. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
279. ••• Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
280. ••• North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
281. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-2334.
282. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
283. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
284. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a

randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513- 518.

285. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.

286. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.

287. Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710–717.

288. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.

289. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.

290. PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure- lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.

291. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.

292. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.

293. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S,

Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.

294. ••• Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.

295. •• Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.

296. Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.

297. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.

298. ••• Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.

299. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.

300. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.

301. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.

302. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
303. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteinelowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
304. •• Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
305. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
306. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a metaanalysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
307. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797- 802.
308. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
309. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
310. Wahl A, Krumdordf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.
311. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure

of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.

312. ••• Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.

313. ••• Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

314. Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.

315. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.

316. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.

317. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.

318. ••• Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.

319. ••• CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.

320. ••• Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.

321. •• Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for

preventing serious vascular events in people at high risk. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004296.

322. ••• Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.

323. Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.

324. Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279- 283.

325. ••• Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.

326. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

327. ••• Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.

328. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.

329. ••• Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.

330. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.

331. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
332. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
333. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
334. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
335. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
336. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
337. ••• European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
338. ••• Cina C, Clase C, Haynes R: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999
339. •• Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.

340. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000160.
341. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
342. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000;54:660-666.
343. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
344. ••• Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
345. ••• Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
346. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.

347. ••• Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
348. Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
349. The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
350. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
351. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
352. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
353. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
354. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
355. •• Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.

356. •• SSYLVIA Study investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
357. Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of Scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
358. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.
359. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
360. Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
361. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
362. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
363. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.
364. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048.
365. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.

366. Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.
367. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
368. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
369. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
370. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
371. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
372. Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
373. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
374. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaik S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
375. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
376. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is

independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208- 2214.

377. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.

378. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.

379. Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583- 595.

380. Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385- 390.

381. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.

382. Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.

383. Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.

384. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.

385. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis

With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017- 1025.

386. ••• Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.

387. ••• Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.

388. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rTPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.

389. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.

390. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.

391. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Kulkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.

392. Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.

393. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307- 1312.

394. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after

administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.

395. ••• Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.

396. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.

397. Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.

398. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyer LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.

399. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.

400. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.

401. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.

402. •• Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
403. The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.
404. (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. Lancet* 1995;346:1509-1514.
405. •• Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
406. •• Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.
407. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
408. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.
409. IMS investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
410. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of

intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.

411. Brandt T, von Kummer R, Muller Kupperts M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.

412. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.

413. •• Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.

414. •• Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.

415. ••• International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.

416. ••• CAST-Collaborative-Group: CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.

417. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.

418. ••• AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.

419. ••• Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic

Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.

420. ••• Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.

421. ••• Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease:a randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.

422. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. Stroke* 2001;32:22- 29.

423. •• Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.

424. ••• Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet* 2000;355:1205-1210.

425. ••• The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.

426. ••• Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.

427. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a

treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.

428. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.

429. Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.

430. Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no. *Stroke* 2006;37:3054-3055.

431. ••• Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.

432. •• Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.

433. ••• Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439- 445.

434. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.

435. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.

436. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.

437. Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive

middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.

438. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.

439. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.

440. Berezki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.

441. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.

442. •• Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064.

443. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.

444. Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.

445. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.

446. ••• Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.

447. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive Surgery for the Treatment of

Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.

448. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemispherectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.

449. Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.

450. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.

451. Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.

452. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.

453. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.

454. •• Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.

455. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.

456. ••• Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic

stroke with the lowmolecular- weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139- 144.

457. ••• Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.

458. Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.

459. Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.

460. Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.

461. Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.

462. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. *Stroke* 2003;34:494-501.

463. Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.

464. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.

465. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: the Hospital Injury Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.

466. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.
467. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
468. Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
469. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
470. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
471. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
472. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
473. Gerberding JL: Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
474. Thomas L, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
475. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
476. Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.

477. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
478. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
479. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
480. Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
481. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
482. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
483. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.
484. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
485. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
486. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
487. Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor

outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450- 1456.

488. •• Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.

489. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.

490. Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.

491. Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.

492. Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.

493. WHO: International classification of functioning disability and Health. Geneva World Health Organisation. 2001

494. Langhorne P, Dennis MS. *Stroke units, an evidence based approach*. London: BMJ Publishing group; 1998.

495. Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.

496. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.

497. Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.

498. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A,

Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.

499. Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.

500. ••• Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.

501. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.

502. Barbay S, Plautz E, Friel KM, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo RJ: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.

503. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.

504. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.

505. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.

506. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.

507. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.

508. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.

509. ••• Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke - A Cochrane review. *Cochrane database of systematic reviews* 2007
510. ••• Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529- 2539.
511. ••• Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.
512. ••• van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.
513. Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.
514. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.
515. ••• Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke* 1997;28:2139-2144.
516. ••• van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.
517. ••• Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.
518. ••• Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P:

Electrostimulation for Promoting Recovery of Movement or Functional Ability After Stroke. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2006;37:2441 - 2442.

519. ••• Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.

520. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.

521. de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.

522. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.

523. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.

524. ••• Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.

525. ••• Walker MF, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorne P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman JR, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.

526. Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational

therapy intervention for residents with stroke in UK care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.

527. Bath PMW, Bath-Hextall FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007

528. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.

529. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.

530. ••• Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.

531. ••• Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.

532. Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.

533. Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.

534. Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.

535. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.

536. ••• Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.

537. O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.

538. ••• Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
539. Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1099.
540. Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
541. Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
542. Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
543. Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
544. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
545. Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
546. Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
547. Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: findings from a casecrossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
548. McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466- 469.
549. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballesi M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.

550. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
551. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006;253:556-562.
552. Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
553. Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.
554. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
555. ••• van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
556. ••• Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
557. ••• Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
558. ••• Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
559. ••• House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
560. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
561. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.

562. ••• Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating poststroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
563. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
564. ••• Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
565. ••• Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
566. Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
567. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
568. van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
569. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebocontrolled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
570. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.

571. Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.
572. Wyller TB, Sodrings KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
573. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
574. Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
575. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.
576. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
577. Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
578. Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
579. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
580. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
581. Schmidt JG, Drew-Cates J, Dombovy ML: Severe Disability After Stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
582. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by

EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004;11:577-581.

583. Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. Lancet 1999;354:1457-1463.

584. Ringleb PA, Hacke W: [Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results]. Nervenarzt 2007;78:1130-1137.

Referințe bibliografice recente (modificate în Ianuarie 2009):

[Hacke 2008] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. New Engl J Med 2008; 359: 1317-1329.

[Wahlgren 2008a] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3 - 4.5 h after acute ischemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet 2008; 372: 1303-1309.

[Wahlgren 2008b] Wahlgren N, Ahmed A, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici M, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials; Safe Implementation of Trombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST). Stroke 2008; 39: 3316-3322.